

dc_95_10

MTA Doktora Pályázat

Doktori Értekezés

**A mozgatórendszer élettani és kóros működésének
klinikai neurofiziológiai vizsgálata**

Dr. Kamondi Anita

Budapest

2011

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
Bevezetés	6
<i>A mozgás szabályozása</i>	7
A mozgásszabályozó körök	9
A prefrontalis körök	11
<i>A tremor</i>	11
A tremor eredete	13
A tremorok klasszifikációja	14
<i>Az esszenciális tremor</i>	15
<i>Tremor Parkinson-kórban</i>	21
<i>EEG analízis módszerek alkalmazása mozgászavarokban</i>	27
Mozgáshoz kötött eseményfüggő EEG válaszok	30
<i>A komplex tremorometria</i>	33
Célkitűzések	39
Klinikai vizsgálatok	41
<i>A mozgást követő béta szinkronizáció vizsgálata féloldali tremor domináns Parkinson-kórban</i>	41
Kérdésfelvetés	41
Módszerek	42
Eredmények	46
Megbeszélés	50
<i>A mozgással összefüggő béta ERD/ERS összehasonlító vizsgálata esszenciális tremorban és Parkinson-kórban</i>	52
Kérdésfelvetés	52
Módszerek	52
Eredmények	55
Megbeszélés	58
<i>Az akaratlagos mozgás hatása a tremorra Parkinson-kórban és esszenciális tremorban</i>	61
Kérdésfelvetés	61
Módszerek	62
Eredmények	64
Megbeszélés	66

<i>A komplex tremorometria alapfogalmai és módszerei</i>	68
A tremor regisztrálása	68
A kéz- és ujjmozgások vizsgálata	72
Komplex tremorometriás vizsgálatban résztvevőkre vonatkozó általános adatok	75
Komplex tremorometriás vizsgálatok statisztikai értékelésére vonatkozó általános adatok	76
<i>Komplex tremorometria a tremor-szindrómák vizsgálatában</i>	77
Kérdésfelvetés	77
Módszerek	77
Eredmények	78
Tremor	78
A kéz- és ujjmozgások vizsgálata	80
Megbeszélés	81
<i>A tremorparaméterek oldalkülönbségének vizsgálata Parkinson-kórban és esszenciális tremorban</i>	85
Kérdésfelvetés	85
Módszerek	85
Eredmények	87
Megbeszélés	92
<i>A ritmikus mozgások vizsgálata esszenciális tremorban</i>	94
Kérdésfelvetés	94
Módszerek	94
Eredmények	95
Megbeszélés	98
<i>Valproát által okozott tremor és mozgászavar vizsgálata</i>	99
Kérdésfelvetés	99
Módszerek	100
Eredmények	101
Megbeszélés	105
Az eredmények összefoglalása	108
Az eredmények gyakorlati hasznosítása	110
Hivatkozások	112
Köszönetnyilvánítás	133

Rövidítések jegyzéke

Br	Brodmann area
CI	CATSYS Index
CT	komputer tomográf
D	dopamin
DM	thalamus dorsomedialis mag
EEG	elektroencefalográfia
EMG	elektromyográfia
ERD	event related desynchronization, eseményfüggő deszinkronizáció
ERS	event related synchronization, eseményfüggő szinkronizáció
ET	esszenciális tremor
FD	frekvencia diszperzió
FFT	Fast-Fourier transzformáció
FM	fényjelzés után indított mozgás
GABA	gamma-amino-vajsav
GP	globus pallidus
GPe	globus pallidus externus
GPi	globus pallidus internus
HI	harmonikus index
KF	középfrekvencia
MEG	magnetoencefalográfia
MF	maximális követési frekvencia
mHI	módosított harmonikus index
MMS	Mini Mental State vizsgálat
MR	mágneses rezonancia
NST	nucleus subthalamicus
nucl	nucleus
PK	Parkinson-kór
PMBS	post-movement beta synchronization, mozgást követő béta szinkronizáció
PT	Parkinson-tremor
SMA	supplementer motoros area
SN	substantia nigra

dc_95_10

SNe	substantia nigra pars compacta
SNr	substantia nigra pars reticulata
SPM	self-paced movement, saját elhatározásból végrehajtott mozgás
TI	tremor intenzitás
TIX	teljesítmény index
TRI	tremor index
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VA	thalamus ventralis anterior mag
Vim	thalamus ventralis intermedius mag
VLc	thalamus ventralis lateralis caudalis mag
VLo	thalamus ventralis lateralis oralis mag
Voa	thalamus ventralis oralis anterior mag
Vop	thalamus ventralis oralis posterior mag
VPLo	thalamus ventralis posterolateralis oralis mag

Bevezetés

Az értekezés tárgya a mozgással kapcsolatos idegrendszeri szerkezetek működészavarának vizsgálata a mozgás jellemzőinek mérése alapján neurodegeneratív betegségekben, Parkinson-kórban és esszenciális tremorban.

A mozgásszabályozás klinikai vizsgálatára és kutatására két módszer alkalmazható. Az egyik a (1) mozgás fizikai jellemzőinek közvetlen mérése; a másik (2) a mozgást irányító idegrendszeri szerkezetek működésének vizsgálata közvetett módszerekkel.

(1) A mozgás fizikai jellemzőinek meghatározására alkalmas rendszerek a mozgás időtartamát, pontosságát, sebességét, ritmusosságát mérik. Leggyakrabban a gyorsulás mérésére alkalmas mozgásérzékelőket használnak. A digitális technika fejlődése az utóbbi időben tette lehetővé az összetett mozgások elemeinek vizsgálatára is alkalmas infravörös- és ultrahang alapú hely- és helyzetérzékelő mérőmódszerek alkalmazását. A biofizika és a robotika eredményei hozzájárulnak a mozgászavarok pathomechanizmusának megértéséhez.

(2) A mozgásszabályozó idegrendszeri szerkezetek működésének indirekt vizsgálatára a leggyakrabban alkalmazott neurofiziológiai módszer az elektroencefalográfia (EEG). Az EEG, mint az agy működésének indikátora, szenzoros és motoros ingerek, valamint kognitív működés hatására megváltozik (Berger 1938). A mozgás idegrendszeri szervezésére vonatkozó első sikeres vizsgálatok óta (Pfurtscheller és Aranibar, 1977) a kvantitatív EEG analízis módszerek elterjedtek a mozgásszabályozás vizsgálatában is. A EEG kvantitatív elemzése alapján az idegrendszeri működésekkel kapcsolatos részfolyamatok időbeli zajlására, egyes agyterületek aktivált állapotára, és működési hierarchiájára és a bioelektromos jelek keletkezésének mechanizmusára lehet következtetni (Szirmai és Kamondi 2011). Fejlett EEG-analízis módszerekkel kimutathatók enyhe működészavarok, melyek a klinikai adatok ismeretében segíthetik egyes kórképek elkülönítését.

Az értekezésben tárgyalt vizsgálataink eredményeinek bemutatása és értelmezése előtt röviden áttekintem a mozgás idegrendszeri szabályozásával kapcsolatos irodalmi adatokat.

A mozgás szabályozása

A mozgató rendszer működésére vonatkozó újabb ismereteink nagy része a technika fejlődésének köszönhető.

Az 1980-as évek előtt a klasszikus anatómiai és élettani ismeretek alapján a mozgás szabályozását kétkörös kibernetikai modell alapján képzelték el. Eszerint, a rendszer bemenő jeleit az érzékszervi kapcsolatok biztosítják, amelyeken keresztül az izom feszüléséről, a végtagok helyzetéről és beállításáról szállított információk, a vizuális és akusztikus alrendszerekből származó impulzusokkal együtt a mozgató „centrumba” jutnak. Itt az izmok beidegzését végző mozgató körre kapcsolnak át. A szabályozás végső eredménye az izom működtetése, tehát az erő kifejtés, amelynek „célszerűen” kell lefolynia. Ezt a célszerűséget a mozgástanulás, a reflexek, és az alrendszerek összehangolása biztosítja. Itt említem meg, hogy a hazai tudományos irodalomban Horányi (1957) összefoglalta és pontosan értelmezte a mozgatórendszer hierarchikus szerkezetét.

Az idegrendszer degeneratív betegségei, elsősorban a Parkinson-kór tüneteinek vizsgálata, a mozgás szabályozásának újabb részleteire hívta fel a figyelmet, melyek alapján ki kellett egészíteni a mozgató rendszerrel kapcsolatos élettani elképzeléseket. Az elmúlt 30 évben végzett vizsgálatok eredményeként a mozgást szabályozó hálózatról szerzett tudás jelentősen kibővült. A változás kettős volt. Egyrészt a korábban már ismert szerkezetek finomabb elemzése ezek kapcsolatait tisztázta, másrészt olyan struktúrák, melyeket a klasszikus anatómia nem kapcsol a mozgás szervezéséhez és kiviteléhez, helyet találtak maguknak a rendszeren belül.

Az akaratlagos vagy tanult mozgás Alexander és DeLong (1986) szerint több elemi lépésre bontható, amelyek meghatározott idegrendszeri szerkezetek működéséhez köthetők. Az akaratlagos mozgás (1) a mozgás engramjának aktiválásával kezdődik a prefrontális és parietális asszociációs kéregben, melyet (2) a mozgás tervezése, majd (3) indítása, és (4) a mozgási szinergiák működtetése követ. A (5) végrehajtás során (6) a mozgás proprioceptív kontrolja képezi (7) a mozgás módosításának alapját a szenzoros visszacsatolás útján. Az akaratlagos mozgás utolsó elemi lépése (8) a mozgás megállítása.

Az akaratlagos mozgásszabályozás szerkezetei két részre oszthatók.

A suprasegmentális motoros sejtrendszerek a mozgató agykéregben, a basalis ganglionokban, a thalamusban és a cerebellumban helyezkednek el, rostjaik az agykéregben, az agytörzsben és a gerincvelőben végződnek. A mozgatórendszer kimenetét a cortico-spinalis, cortico-bulbaris, cortico-reticularis, reticulo-spinalis, rubro-spinalis, vestibulo-spinalis és tecto-spinalis pályák alkotják.

A szegmentális motoros apparátust a gerincvelő α - és γ -motoneuronjai, valamint a poliszinaptikus reflexív sejtjei alkotják.

A vázizmok centrális motoneuronjai a gyrus precentralisban, a primer mozgató mezőben (Brodmann 4, Br4) találhatók, de elemi mozgásjelenségeket az asszociációs motoros és szenzoros kéregmezőkből is ki lehet váltani.

A premotoros mező (Br6a α és β) motoneuronjai a törzsközei és proximális vázizmokat idegzik be, előkészítik a motoros kéréget a mozgás végrehajtására, összehangolják vizuális és akusztikus szignálokat a mozgással. A premotor area rostokat küld a primer motoros kéreghez, a formatio reticularishoz és a spinalis motoneuronokhoz, kétirányú kapcsolata van a szenzoros kéregmezőkkel, a frontális szemmozgató központtal, a supplementer kéreggel és a thalamus-szal.

A supplementer motoros area a Br6a β mező medialis felszínének a lobulus paracentralis előtti része. Szervezi a tapintási ingerek segítségével végzett kézmozgásokat, kontrollálja a distalis végtagizmok beidegzését. Gátolja a tükrörmozgásokat, összehangolja a végtagok eltérő szekvenciájú mozgásait, és részt vesz az izomtónus szabályozásában. Afferenciációja a primer mozgató- és érzőkéregből, a premotoros areából és a thalamusból származik. Rostjai a primer motoros kéreghez, és a formatio reticularishoz haladnak, direkt összeköttetései vannak a gerincvelői motoneuronokkal.

Az agytörzsből induló leszálló pályák közvetítik a vestibularis beállító és tartási reakciókat a gerincvelő mozgató interneuronjaira. A cortico-reticularis pálya a premotoros és supplementer motoros mezőkből indul és a formatio reticularisból mint reticulo-spinalis pálya jut el a spinalis motoneuronokig. Az izomtónus szabályozásában van szerepe. A tractus tecto-spinalis és rubro-spinalis a gerincvelői interneuronokon végződik, befolyásolják a tekintés fixálásakor szükséges fejtartást, az izomtónust és az egyensúlyt.

A mozgásszabályozó körök

A mozgásszabályozó rendszerek felismerése tette lehetővé az izomerő csökkenésével nem járó mozgászavarok magyarázatát. Két egymástól elkülönült mozgásszabályozó kört ismerünk. Mindkettő kör az agykéregből indul és a thalamus, egymással kapcsolatban nem álló specifikus magjain keresztül, a mozgató-, érző- és asszociációs agykéreg területekre kapcsol vissza.

A „*striatum kör*” direkt és indirekt pályarendszerből áll (1. ábra). A direkt pályarendszer elsősorban dopamin 1 (D1) típusú receptorokat tartalmaz. A cortex-neostriatum pálya kapcsolata serkentő glutamaterg neuronokon keresztül valósul meg. A striatumból a globus pallidus internushoz (GPi) és a substantia nigra reticularis (SNr) részéhez gátló gamma-amino-vajsav (GABA) és substance P vagy dynorfin átvitelű neuronok haladnak. A GPi-ből és a SNr-ből ugyancsak gátló hatású GABA-erg pálya éri el a thalamus ventralis anterior (VA) és ventralis lateralis oralis (VLo) magjait. Ha a striatum gátolja a GPi és a SNr neuronjainak a thalamus motoros magjaira kifejtett gátlását, akkor a thalamus aktiválja a supplementer motoros kérget.

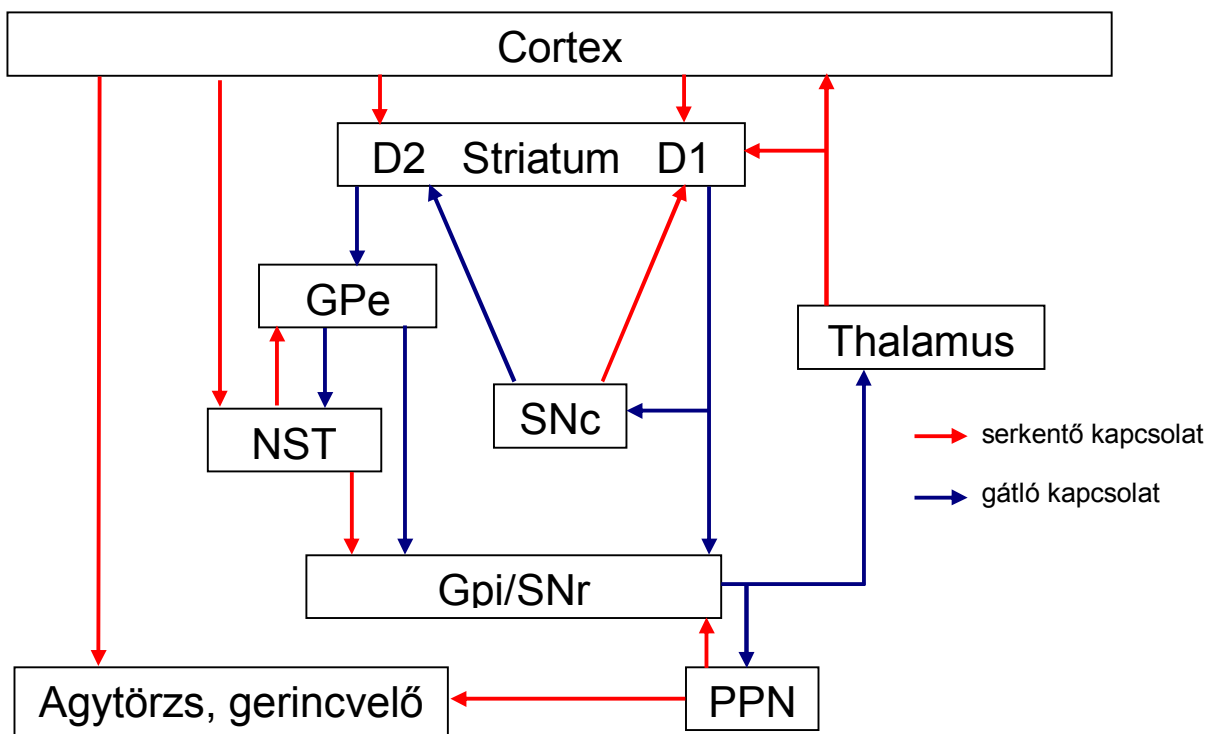
Az indirekt pálya ettől eltérően működik. GABA-t és encefalint vagy neurotenzint tartalmazó rostok szintén a striatumból indulva a globus pallidus externushoz (GPe) jutnak, ennek aktivitását gátolják, tehát az innen induló és a nucleus subthalamicusba (NST) érkező GABA-erg inhibitoros aktivitás lecsökken. Ennek következtében a NST glutamaterg neuronjainak működése fokozódik, ami serkenti a GPi és SNr sejteket, amelyek a thalamus motoros magjainak működését gátolják. Így a supplementer motoros kéreg aktiválása csökken.

A SN pars compacta (SNc) laterális magcsoportjának dopaminerg axonjai a striatumba futnak, transzmitterük eltérően befolyásolja a direkt és indirekt kör működését. Míg a direkt pálya részét képező striatalis neuronok serkentő D1 receptorokat, addig az indirekt kört alkotók gátló D2 receptorokat tartalmaznak. Ezáltal a mesostriatalis pálya a direkt kör működését fokozza, az indirektét gátolja.

Az utóbbi években egy újabb, ún. „hiperdirekt” pályarendszert is a motoros körök közé soroltak (Nambu és mtsai 1996, Nambu és mtsai 2002), melyet már 1978-ban Monakow leírt (Monakow és mtsai 1978). A „hiperdirekt” pálya a primer és supplementer motoros kéregből indul, a striatum kikerülésével kapcsol át a NST-ba, ahonnan a másodlagos axonok a GPi/SNr komplexbe vetülnek. A pálya serkentő

működésű, rajta keresztül az információ előbb kerül a pallidumba, mint a direkt vagy indirekt pályarendszereken keresztül.

A striatum kör a mozgás tervezésében játszik szerepet, az összetett mozgást a kognitív szerkezetekkel létesült kapcsolatai révén kontrollálja.



1. ábra. A striatalis mozgatókörök sematikus rajza. D1: 1 típusú dopamin receptor; D2: 2 típusú dopamin receptor; GPe: globus pallidus externus; Gpi? Globus pallidus internus; NST: nucl. subthalamicus; SNc: substantia nigra pars compacta; SNr: substantia nigra pars reticulata; PPN: pedunculo pontin nucleus

A „cerebellaris kör” az agykéreg motoros régióiból indul, és a hídi magokon átkapcsolva a kisagykéregbe vetül. A Purkinje-sejtek axonjai a nucleus (nucl.) dentatusban, az intermediér zónából érkezők a nucl. interpositusban, a középvonali szerkezetek rostjai a nucl. fastigiiben kapcsolnak át. Innen, a rostok a striatalis körhöz hasonlóan, a thalamusba, de más magokhoz (nucl. ventralis posterolateralis oralis, VPLo; ventralis lateralis caudalis, VLc) haladnak. A thalamo-corticalis projekció főként a motoros kéregterületekre irányul. Jelen ismereteink szerint a striatalis és cerebellaris motoros kör szegregált, közvetlen kapcsolata a thalamuson keresztül nincs.

A cerebellaris pályarendszer közvetlenül szabályozza a mozgás indítását és kivételét annak végrehajtása során, a mozgást a mozgástervhez igazítja.

A prefrontalis körök

A mozgásszabályozó striatalis és cerebellaris kapcsolatrendszerek mellett a „prefrontalis neuronkörök” működésének megismerése tette lehetővé a mozgás szervezés zavaraival járó degeneratív betegségekben – köztük a Parkinson-kórban - a járulékos tünetek magyarázatát (Alexander és mtsai 1990).

A „szemmozgató kör” a frontalis tekintési központból (Br8) ered, az axonok a nucl. caudatusban, a globus pallidusban (GP) és a substantia nigrában (SN) kapcsolnak át, majd a dorsomedialis (DM) thalamus mag közvetítésével térnek vissza a szemmozgató központba. A kör a saccadikus szemmozgásokat szervezi.

A „dorsolateralis prefrontalis kör” a Br8, 9, 10, 11, 46 régiókból ered, átkapcsoló állomása a nucl. caudatus dorsolateralis része, ahonnan a rostok a direkt és az indirekt pályákon keresztül a GP-ba és a SN-ba jutnak. A pályarendszer a thalamus VA, és DM magjain át zárul a dorsolateralis kéregben. A körnek alapvető szerepe van az exekutív funkciók és konstruktív képességek szabályozásában.

Az „orbitofrontalis lateralis kör” az inferolateralis (Br10, 11, 12, 13, 47) kéregből ered és a nucl. caudatusban kapcsol át a GPi-ra és a SN-ra. A rostok innen a thalamus VA medialis részéhez és DM magjához haladnak, a kör az orbitofrontalis kéregben zárul. A pályarendszer a magatartás minták tanulásában és kiválasztásában játszik szerepet.

Az „elülső cingularis kör” a Br24, és 32 areákból ered, és a limbicus striatumhoz kapcsolódik, melynek fontos eleme a nucl. accumbens. A GP és a SN efferensei a thalamus DM magjához, valamint a ventralis tegmentalis areához, a habenulához, a hypothalamushoz és az amygdalához vezetnek. A kör a cingularis kéregben zárul. A pályarendszernek a figyelem, a gondolkodás, a memória és az érzelmek szabályozásában van jelentősége.

A tremor

A tremor valamely testrész akaratlan, ritmusos mozgása. Alacsony amplitúdójú, fiziológiás tremor minden egészséges embernél megfigyelhető. A panaszmentes 55 év feletti személyek több mint 90%-ában a fiziológiástól eltérő, vagy azt meghaladó mértékű felső végtagi remegés bizonyítható (Louis és mtsai 1998a).

Írásos emlékek bizonyítják, hogy a tremor az emberiséget évezredek óta sújtó tünet vagy betegség. Az Ayurveda-ban, az Edwin Smith által talált, K.e. 1700-ból származó

egyiptomi Sebészeti Papyrusokban és Hippokrates Aphorismai-ban is található utalás végtagremegésre, Galenus pedig már elkülöníti egymástól a nyugalomban és a mozgás során jelentkező remegést (Louis 2000).

Tremort az idegrendszer több szerkezetének működészavara előidézhethet. Mivel a betegek életkilátását a tremor lényegesen nem befolyásolja, általában benignus idegrendszeri betegségnek tartják, annak ellenére, hogy a tremorral élők életminősége súlyosan romlik. Az utóbbi évtizedben mind a klinikai mind az alap kutatások területén kétszeresére emelkedett a tremorral kapcsolatos vizsgálatok száma: míg 1990-2000 között Parkinson-tremor (PT) és esszenciális tremor (ET) témakörben összesen 1416 közlemény jelent meg, ugyanez a szám 2000-2010 között már 2942 (PubMed, 2010. december, keresőszó: „essential tremor”, „Parkinson tremor”). A fokozott érdeklődés hátterében álló legfontosabb ok az, hogy nem rendelkezünk hatékony terápiás módszerrel.

A tremor prevalenciája Európában az 50 év feletti populációban 14.5% (Wenning és mtsai 2005). A két leggyakoribb tremor a Parkinson-kórban megjelenő és az esszenciális tremor, azonban az 1. táblázatban feltüntetett egyéb kórok is vezethetnek végtagremegéshez.

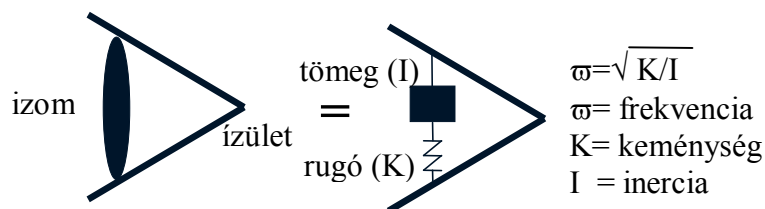
1. táblázat. Tremorral járó leggyakoribb kórállapotok

Esszenciális tremor	Progresszív myoclonusos ataxia
Parkinson-kór	Dystonia musculorum deformans
Wilson-kór	Meige-szindróma
Huntington-kór	Paroxysmalis dystoniás choreoathetosis
Multiszisztémás atrófia	Idegrendszeri térfoglaló folyamatok
Fahr-betegség	Feladat- vagy helyzet specifikus tremor (pl. írásgörcs)
Anyagcsere zavarak (hepatikus- és mitochondrialis encephalopathiák, hypoglicaemia, hyperthyreosis, hypocalcaemia)	Perifériás neuropathiák (Charcot-Marie-Tooth betegség, Guillain- Barré szindróma, dysgammaglobulinaemia, Roussy-Levy szindróma)
Delirium tremens	Ataxia-telangiectasia
DOPA-responsív dystonia	Familiaris intentios tremor és lipofuscinosis

A tremor eredete

A végtagokon megjelenő élettani vagy kóros remegés különböző eredetű oszcillációk eredője.

A tremorok egy részét *perifériás oszcillátorok* hozzák létre. Az ízület és a végtagokat mozgató izmok biofizikai sajátásaik alapján egyszerű mechanikus rendszernek tekinthetők, amely tömegtől (I) és rugalmasságtól (K) függő frekvenciával (ω) oszcillál. Az oszcilláció frekvenciáját az $\omega = \sqrt{K/I}$ egyenlet írja le (Elble 1996). Ugyanazon végtag különböző ízületei, eltérő anatómiai tulajdonságaik miatt, különböző frekvenciasávokban oszcillálnak. Az izomműködés szupraszegmentális („long-loop”) és szegmentális reflexeken keresztül jön létre. Az izom-ízület egységben kialakuló mechanikus oszcillációt a reflexív hosszával fordítottan arányos reflex-oszcilláció is befolyásolja (2. ábra). Az ízülethez kapcsolódó izmok összehúzódása a rendszer rugalmasságának csökkentésével növeli a rezgés frekvenciáját. A mechanikus rendszerek minden külső behatásra a rájuk jellemző frekvencián oszcillálnak. Az ízületek mechanikus rezgését egyrészt a motoros egységek irreguláris összehúzódásai, másrészt a kardioballisztikus lökéshullám kelti (Elble 1996)



2.ábra. A perifériás tremort létrehozó mechanikus oszcillátor sémája.

A leggyakoribb perifériás tremor a fiziológias tremor, mely izomműködés közben minden egészséges egyénnél megjelenik. Frekvenciája 6-12 Hz, ez az érték a felső végtagon általában magasabb, az alsó végtagon alacsonyabb. Hatvan éves kor felett a frekvencia csökken, az amplitúdó azonban megnőhet. A fiziológias tremor mechanikus eredetét bizonyítja, hogy a végtag terhelése a tremor frekvenciáját csökkenti (Elble és Randall 1978).

A tremorok másik típusát *centrális oszcillátorok* működésével magyarázzák (Elble 1996). Bizonyos központi idegrendszeri neuronhálózatok a perifériáról származó impulzusoktól részben független, ritmusos aktivitást képesek létrehozni, mely kóros,

ritmusos izomműködést eredményez. Az oszcilláció frekvenciáját a sejtek kapcsolatai és külső tényezők befolyásolják.

A közelmúltban végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a kóros tremor nem köthető kizárólagosan egy generátor működéséhez. Számos agykérgi illetve subcorticalis motoros centrum képes a tremornak megfelelő ritmust generálni, és valószínű, hogy a különböző típusú remegés kiváltásában ezek a központok különböző mértékben vesznek részt (Raethjen és Deuschl 2009).

A thalamo-corticalis kapcsolatok és a basalis ganglionok, illetve ezek pályarendszerei által alkotott kóros centrális oszcillátorok hozzák létre a Parkinson-kórban megjelenő tremort.

Az olivo-cerebellaris eredetű centrális oszcillációt az oliva inferior neuronok dendrodendritikus elektromos szinapszisokon (gap junction) keresztül terjedő, ritmusos, 0.5-12 Hz-es membránfeszültség váltakozása biztosítja. Ez a spontán membránfeszültség oszcilláció feltehetőleg T-típusú kalcium csatornákon keresztül alakul ki (Park és mtsai 2010). A sejtek ritmusos tüzelése a thalamus közvetítésével a somatosensoros neuronok, közvetlen cerebellaris kapcsolatok révén (kúszórostok) pedig a Purkinje-sejtek és a mély cerebellaris magok neuronjainak ritmusos aktiválódását hozza létre (Wiklund 1993). Az olivo-cerebellaris centrális oszcillátor feltehetőleg részt vesz az esszenciális tremor kialakításában (Ni és mtsai 2010).

A tremorok klasszifikációja

Mivel a különböző tremorok pontos pathomechanizmusa nem ismert, így etiológiai vagy fiziológiai klasszifikáció nem lehetséges. Jelenleg a tremorok csoportosítása a klinikai észlelésen alapul (Deuschl és mtsai 1998, Kamondi és mtsai 2000a).

A tremor *aktiválódásának körülményei* alapján az alábbi csoportok különíthetők el.

- I. Nyugalmi tremor:** teljes nyugalomban figyelhető meg, célirányos mozgásnál megszűnik, mentális tevékenység vagy az ellenkező végtaggal végzett mozgás hatására amplitúdója változhat.
- II. Akciós tremor:** akaratlagos izom-összehúzódás során jelentkező tremor, melynek a következő alcsoportja vannak:
 - A. Poszturális tremor:* a gravitáció ellenében megtartott végtag tremora, amely lehet (1) a helyzettől független, vagy (2) a helyzettől függő.

B. Kinetikus tremor: akaratlagos mozgás során megjelenő tremor, amely lehet (1) egyszerű kinetikus tremor, mely nem-irányított mozgáskor, (2) intenciós tremor, amely célirányos mozgáskor, (3) feladat specifikus kinetikus tremor, mely csak speciális motoros tevékenység során, és (4) izometrikus tremor, mely csak izometriás izom-összehúzódkor jelentkezik.

A tremorokat az *érintett testrész* alapján is csoportosíthatjuk. A tremor megjelenhet a felső végtagon (váll, könyök, csukló, ujjak), a fejen (áll, arc, nyelv, légyszájpad), a törzsön és az alsóvégtagon (medence, térd, boka, lábujjak).

A tremor *frekvenciája szerint* lehet alacsony (< 4 Hz), közepes (4-7 Hz) és magas (> 7 Hz) frekvenciájú.

Az anamnesztikus adatok, a tremor aktiválódásának körülményei, a frekvencia, az érintett testrész, és az együtt járó neurológiai kórjelek alapján specifikus tremor-szindrómák különíthetők el. A tremor-szindróma megállapítása képezi az alapját a további diagnosztikai és terápiás tevékenységnek. A két leggyakoribb tremor-szindróma az esszenciális tremor, és a Parkinson-kórban megjelenő tremor.

Az esszenciális tremor

Az esszenciális tremort (ET) a leggyakoribb mozgászavarnak tartjuk, annak ellenére, hogy pontos adataink a betegség gyakoriságáról nincsenek (Findley 2000). A prevalencia vizsgálatok meta-analízis alapján a betegség prevalenciája 0.9%, azonban az életkorral a gyakoriság emelkedik, 60 év felett már 6.3%, míg a 95 év feletti populációban a 20%-ot is meghaladhatja (Louis és mtsai 2003, Louis és Ferreira 2010).

A betegségről tudományos alapossággal először 1836-ban Most írt, aki egy családból származó, kézremegésben szenvedő néhány beteget adatait közölte. 1887-ben C. Dana 3 család 45 esszenciális tremoros tagját vizsgálta meg részletesen, és írta le a betegség fontos alaptüneteit (Dana 1887). 1949-ben M. Critchley felismerte, hogy a korábban külön betegségnek tartott infantilis, juvenilis, preszenilis, szenilis tremor ugyanazon betegség manifesztációi különböző életkorokban (Critchley 1949).

Az esszenciális tremor diagnózisát klinikai megfigyelés és vizsgálatok segítségével lehet felállítani.

1996-ban a Tremor Investigation Group egységes definíciót és osztályozást hozott létre (Findley 1996), melyben megkülönböztettek biztos, valószínű és lehetséges esszenciális tremort, ez utóbbihoz sorolva azokat a monoszimptómás izolált remegéseket, melyek ET-ral való kapcsolata nem tisztázott. 1998-ban ezt az osztályozást a Movement Disorders Society Tremor munkacsoportja módosította, elkülönítve a klasszikus esszenciális tremort a többi önálló tremor-szindrómától (Deuschl és mtsai 1998). A két munkacsoport 2000-ben egy közös diagnosztikus és osztályozási rendszert tett közzé (Elble RJ 2000, Bain és mtsai 2000). Ebben meghatároznak elsődleges ismérveket, amelyek feltételei a diagnózisnak, valamint másodlagos ismérveket, amelyek támogatják azt. Felsorolnak olyan figyelemfelhívó tüneteket is, amelyek esetén az ET diagnózisa kevésbé valószínű, és további vizsgálatok szükségeseik más betegség kizárása.

Az ET jellegzetessége, hogy általában mindkét oldali végtagokon megjelenik, szemmel látható, poszturális helyzetben és mozgás során (kinetikus jelleg) a legkifejezettebb. Gyakran jár együtt fejremegéssel (Lou és Jankovic 1991); ritkábban fordul elő a fej izolált tremora. Frekvenciája széles határok között változik (4-11 Hz), és az életkorral csökken, amplitúdója azonban nő (Elble 2000). Leggyakrabban a felső végtagot érinti, zavarja az írást, az evést, az ivást, az öltözködést vagy bármilyen más tevékenységet. Fáradtság, emocionális stressz a remegést fokozza.

Az epidemiológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy az ET-ban szenvedő betegek közel 90%-a nem részesül orvosi kezelésben, és jelentős részük a kórisme felállításáig sem jut el (Larsson és Sjogren 1960, Louis és mtsai 1997). Ez arra utalhat, hogy a tremor a betegek életvitelét lényegesen nem rontja, ezért nem fordulnak orvoshoz. A vizsgálatok azonban feltárták, hogy a betegek több mint 70%-ában a betegség a munkavégzést, a mindennapi tevékenységet súlyosan korlátozza (Louis és mtsai 2001).

Ismert, hogy az esszenciális tremor családokban halmozódhat. Egyes irodalmi adatok szerint az esetek közel 50%-ában kimutatható genetikai ok, azonban a sporadikus ET is legalább ilyen gyakori (Louis és Ottman 1996, Tanner és mtsai 2001). A familiáris ET öröklésmenete autoszomális domináns, mindkét nem érintett. A betegségre specifikus gént még nem azonosítottak, azonban úgy tűnik, hogy a LINGO1 és (leucine-rich repeat and Ig domain containing 1) gén jelenléte az ET rizikó faktora (Wider és mtsai 2010). A LINGO1 gén által kódolt fehérje a myelinizáció összetett szabályozási folyamatában játszik szerepet. Ennek megfelel, hogy a közelmúltban elvégzett diffúziós tenzor MR képalkotó vizsgálatok ET-ban enyhe fehérállományi eltéréseket igazoltak (Shin és mtsai

2008). Két mutációt, amely összefüggést mutatott az ET megjelenésével, szintén sikerült lokalizálni (a FET1 gén a 3q13-as és az ETM vagy ET2 gén a 2p22-25 kromoszómán) (Gulcher és mtsai 1997, Higgins és mtsai 1998).

A betegség kialakulásában a genetikai tényezőkön kívül rizikó faktornak tekinthető az életkor, valamint feltehetőleg a rassz is: magasabb életkorban az ET incidenciája nagyobb (Rajput és mtsai 1984), és kaukázusiakban gyakrabban fordul elő, mint afro-amerikaiaknál (Louis és mtsai 2003).

Az ET pathomechanizmusa nem ismert. A neurofiziológiai vizsgálatok centrális generátorok működése eredményének tartják. Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a végtagok terhelése az esszenciális tremor frekvenciáját nem változtatja meg (Elble 1996). A legismertebb elmélet a harmalinnal előidézett állatkísérletes esszenciális tremor modellből származik. A harmalin zsíroldékony béta-karbolin alkaloida, melynek egyik származéka a harmin tremort okozó szer. Harmint az emberi szervezet is termel, de előfordul növényi eredetű táplálékokban is. Esszenciális tremorban szenvedők vérében a harmin koncentrációja emelkedett (Louis és mtsai 2002a). Az esszenciális tremor harmalin modellje szerint a kóros centrális oszcillátor az oliva inferiorban található magcsoport, melynek neuronjaiból harmalin hatására 4-12 Hz frekvenciájú szinkron akcióspotenciálok vezethetők el (Wilms és mtsai 1999). A kóros aktivitásfokozódás eredete az emberi ET-ban nem ismert, felvetik a megváltozott dendro-dendritikus kapcsolatok illetve a szerotoninerg és/vagy GABA-erg neuromoduláció lehetőségét (Wiklund 1993, Sugihara és mtsai 1995). A harmalinnal előidézett tremor hátterében, állatkísérletes modellben, a Ca(V)3.1 T-típusú Ca(2+) csatorna működészavarát mutatták ki, melynek következtében az oliva inferior neuronok 4-10 Hz-es ritmikus burst-tevékenysége fokozódott. Elképzelhető, hogy ET-ban ez az egyik sejtszintű kóros pace-maker mechanizmus (Park és mtsai 2010).

Az olivaris aktivitás a kúszórostokon keresztül jut el a cerebellaris Purkinje-sejtekhez és a mély kisagyi magokhoz (Batini és mtsai 1984), ahonnan felerősödve a cerebello-thalamikus pályán keresztül a thalamus ventralis intermedialis (Vim) magjába kerül. Ebben a magban ún. tremor sejteket azonosítottak, melyek poszturális tremor alatt a tremor frekvenciájával tüzeltek. Az akaratlagos mozgás szabályozásában résztvevő sejtek között több tremor sejt volt, mint a mozgással összefüggésben nem álló neuronok között (Hua és mtsai 2005). Ez azt bizonyítja, hogy esszenciális tremorban az akaratlagos mozgást irányító neuronkörök részei a tremor generátornak. Funkcionális idegsebészeti beavatkozások (mély agyi stimulálás) is megerősítik, hogy a Vim mag

illetve a zona incerta az esszenciális tremor generátorához tartozó szerkezetek, ugyanis ezek ingerlése a tremort jelentősen csökkenti (Hubble és mtsai 1996, Kitagawa és mtsai 2000).

A thalamo-corticalis projekciók révén a kóros oszcilláció a motoros kéregbe jut, ahonnan a cortico-spinalis pályán éri el az alsó motoneuronokat. A magasabb rendű mozgató kéregterületek szerepe nem tisztázott az esszenciális tremor generálásában. Tremorral szinkron kérgi aktivitást mutattak ki EEG-vel (Hellwig és mtsai 2001), azonban magnetoencefalográfiás (MEG) vizsgálat nem bizonyított szignifikáns cortico-muscularis koherenciát (Halliday és mtsai 2000). Transzkraniális mágneses stimulálással a motoros kéreg normális ingerelhetőségét találták, amely kétségessé teszi az agykéreg funkciózavarát esszenciális tremorban (Romeo és mtsai 1998). Az esszenciális tremornak valószínűleg mindkét féltékében önálló generátorköre van, amely interhemispherikus kapcsolatokon keresztül fázikusan szinkronizálódik (Hellwig és mtsai 2003).

A cerebellum és a formatio reticularis közötti összeköttetés ismerete alapján elképzelhető, hogy a kóros tremor aktivitást a reticulo-spinalis pálya közvetlenül a gerincvelői motoneuronokhoz vezeti (Weiss 1982, Wilms és mtsai 1999).

A neurofiziológiai vizsgálatok tehát felvetik a cerebellum, az agytörzs és a mozgató kéreg működészavarának lehetőségét esszenciális tremorban, azonban ennek egyértelmű pathológiai bizonyítéka még nincsen. A mindössze 25 post-mortem vizsgálat nem talált egyik szerkezetben sem kórszövettani eltérést, azonban meg kell jegyezni, hogy a megfigyelések jelentős részét 50-100 évvel ezelőtt végezték (Rajput és mtsai 2004, Louis 2005). Louis és munkatársai 2006-ban közzétették, hogy esszenciális tremorban szenvedő betegek locus coeruleusában a Lewy-testek szignifikánsan nagyobb számban fordultak elő a kontroll csoporthoz viszonyítva, valamint a cerebellaris Purkinje-sejtek axonjain számos esetben fusiformis kiszélesedést (torpedo) figyeltek meg (Louis és mtsai 2006). Ugyanez a munkacsoport 2007-ben 33 ET-ban szenvedő beteg agyának kórszövettani elemzését végezte el, és az eredményeket 21 egészséges személyből származó adatokkal hasonlították össze. (Louis és mtsai 2007). Megállapították, hogy ET-ban szenvedő betegek 24%-ában az agytörzsben Lewy-testek mutathatók ki, továbbá, hogy a Purkinje-sejtek száma szignifikánsan csökkent a kontrol alanyokhoz képest, és a torpedók mennyisége szignifikánsan magasabb ET-ban mint az egészségesekben. Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy ET-ban heterogén

kórszövettani elváltozások találhatók, és további vizsgálatok szükségesek a klinikum és a pathológia összefüggéseinek feltárására.

Az esszenciális tremor egy újabban leírt állatkísérletes modellje magyarázatot szolgáltat arra, hogyan jöhet létre a mozgászavar kimutatható szerkezeti károsodás nélkül. Kralic és mtsai (2005) ugyanis azt találták, hogy GABA-A receptor alfa1 alegység knockout egérben patológiás kinetikus és poszturális tremor jelenik meg, melyet propranolol és etanol is szüntet. A cerebellaris Purkinje-sejtek száma, morfológiája és spontán aktivitása nem változott, azonban ezekben a neuronokban a GABA által közvetített gátló poszt-szinaptikus potenciálok nem jelentek meg. Mivel ezekben az egerekben a GABA-A receptor kötőhelyek száma az agytörzsben, a thalamusban és a basalis ganglionokban is közel 50%-kal csökkent, felvetődik az a lehetőség, hogy az esszenciális tremor hátterében a motoros pályarendszerekben bekövetkező GABA-erg gátlás csökkenése állhat. Ezt a hipotézist támogatja az is, hogy esszenciális tremoros betegek liquorában a GABA koncentrációja csökkent (Málly, 1996). A serkentő ingerületátvivő anyagok mennyiségének növekedése bizonyos szerkezetekben, pl. a locus coeruleusban, a nucl. dentatusban és a cerebellaris kéregben (Rajput és mtsai 2001) felborítja a serkentő/gátló aktivitás egyensúlyát, ami tremorhoz vezethet. Ez a mechanizmus magyarázhatja a béta-blokkolók részleges klinikai hatékonyságát az esszenciális tremor kezelésében.

Mivel a betegség pathomechanizmusa nem ismert, az ET kezelése tapasztalati tényeken alapuló, tüneti terápia. A betegek öngyógyításra már régóta használják az alkoholos italokat (Critchley 1949). Az etilakohol 40-60 percig látványosan csökkenti az esszenciális tremort. Egyéb hatásai miatt orvosi rendelvényként azonban tartósan nem alkalmazható.

A kezelés alapvető szempontjait az Amerikai Neurológiai Akadémia Terápiás albizottsága foglalta össze 2005-ben (Zesiewicz és mtsai 2005). A β -adrenerg blokkolók (propranolol) a betegek 50%-ában csökkentik az amplitúdót, de a frekvenciát nem befolyásolják. Mellékhatásai (pulzusszám és vérnyomás csökkenés, fáradékonyság, hányinger, hasmenés stb.) miatt az adagja csak korlátozottan emelhető, a betegség előrehaladott stádiumában hatása általában már nem kielégítő. A primidon szintén jótékony hatású. A betegek 50%-ában jelentős javulást igazolnak mind a klinikai skálák, mind az accelerometriás vizsgálatok. A gyógyszer leggyakrabban jelentkező mellékhatásai az aluszékonyság, szédülés, hányinger, hányás, járási ataxia. A két gyógyszer együttesen is alkalmazható. A rendelkezésre álló adatok szerint a szerek

adagjának emelése a kezelés első éve során általában szükséges, a maximális adag a mellékhatások függvénye. A közelmúltban befejezett újabb vizsgálatok szerint a topiramate szintén hatékony az ET kezelésében, és a propranolol után a második választandó szerként javasolt (Connor és mtsai 2008). Az alprazolam, gabapentin, flunarizin, nimodipine kedvező hatását is leírták, azonban ezekkel kapcsolatosan még nincs I kategóriájú bizonyítékokon alapuló vizsgálati eredmény. A botulinum toxin lokális adása megfelelően válogatott, gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben (elsősorban izolált fej- és hangszalag tremorban), jó eredményt hozhat. ET-ban nem javasolják az alábbi készítményeket: trazodone, acetazolamid, mirtazapine, nifedipin.

Az ET sebészi kezelése a tünetektől függően egy- vagy kétoldali mély agyi stimulálás (DBS) (Raethjen és Deuschl 2009). A beavatkozás célpontja a thalamus Vim magja. Több száz betegen végrehajtott műtéti kezelés eredményei alapján a jelenlegi álláspont az, hogy gyógyszerre nem reagáló, a beteg életminőségét jelentősen rontó esetekben a műtéti kezelés ajánlott. Szükség esetén egyik oldali DBS és másik oldali thalamotomia kombinációja megengedett.

Az ET-t egészen a közelmúltig monoszimptomás betegségnek tartották. Az elmúlt néhány évtizedben végzett vizsgálatok azonban megerősítették, hogy a betegségben a végtagremegésen kívül több más, motoros és nem-motoros tünet is megfigyelhető. Míg korábban az állapot klinikai differenciálási szempontjának tartották, hogy a tremor nyugalomban nem jelentkezik Cohen és mtsai (2003) megállapították, hogy az ET-os betegek közel 20%-ában nyugalmi tremor is kimutatható.

Mivel a cerebellum szerepe a pathomechanizmusban valószínű, vizsgálták, hogy erre utaló egyéb motoros eltérés található-e. Az eredmények azt igazolták, hogy ET-ban kifejezett járászavar fejlődik ki a betegek nagy részénél (Stolze és mtsai 2001). Több vizsgálat szól amellet, hogy ET-ban enyhe kognitív deficit is kialakul, elsősorban a verbális fluencia, a munkamemória és a mentális shifting feladatokban. Ezek a fronto-cerebellaris kapcsolatok működészavarára utaló adatok (Lombardi és mtsai 2001).

Érdekes megfigyelés, hogy esszenciális tremoros betegek között gyakrabban lelhetők fel veszélykerülő személyiségjegyek (Chatterjee és mtsai 2004). ET-ban, hasonlóan a Parkinson-kórhoz, de annál enyhébb mértékben, szaglászavar is kimutatható (Louis és mtsai 2002b). Idegrendszeri tüneteken kívül is találtak eltérést: az ET-ban szenvedő betegek testtömeg indexe alacsonyabb volt, mint az egészséges kontroll személyeké (Louis és mtsai 2002c).

A fenti vizsgálatok eredményei alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a korábban esszenciális tremor névvel illetett kórkép nem önálló entitás. Feltételezhető, hogy az ET a neurodegeneratív betegségek családjába tartozik, mivel (1) progresszív állapot, (2) a tremoron kívüli motoros és nem-motoros tünetek fokozatos megjelenése arra utal, hogy a kórfolyamat zajlása során különböző struktúrákat ér el, (3) a legújabb pathológiai eredmények szerkezeti eltéréseket mutattak ki az agytörzsben és a cerebellumban, (4) a betegség klinikai képe rendkívül változatos, az elsődleges kórfolyamat lokalizációjától és terjedésétől függően jelennek meg a tremoron kívüli tünetek, (5) az egyes tünetek egyéb degeneratív betegségekkel jelentős átfedést mutatnak, és (6) a betegek a gyógyszeres kezelésre különbözőképpen reagálnak.

Tremor Parkinson-kórban

A Parkinson-kór (PK) ismeretlen eredetű, progresszív, degeneratív idegrendszeri betegség, melynek első leírása James Parkinsontól származik („An essay on the shaking palsy” 1817). Prevalenciája az európai és amerikai fehér népesség körében 100-200/100 ezer fő, Magyarországon kb. 18-20 ezer Parkinson-beteg van (Bokor 2001).

A betegség pathogenezeise összetett, melynek részletes tárgyalása meghaladja az értekezés kereteit, ezért csak a legfontosabb szempontokat ismertetem.

A PK elsődleges pathológiai jellemzője a substantia nigra pars compacta dopamin tartalmú sejtjeinek pusztulása, és a striatalis neuronok cytoplazmájában megjelenő zárványok, az ún. Lewy-testek. Neurokémiai vizsgálatok igazolták, hogy a Lewy-testek fibrilláris részét alpha-synuclein alkotja. Ennek alapján a PK-t a konformációs betegségekhez, ezen belül az alpha-synucleinopathiák csoportjába sorolják (Goedert, 1999). A striatum dopamin hiányát Ehringer és Hornykiewicz mutatták ki először 1960-ban Parkinson-kórban és postencephalitis Parkinson-szindrómában meghalt betegek agyában (Ehringer és Hornykiewicz 1960). PK-ban azonban nemcsak a dopamin ingerületátvitel és a nigrostriatalis pálya működészavara mutatható ki, hasonló mértékben károsodnak a noradrenerg locus coeruleus, a serotoninerget raphe magok és a cholinerg basalis magok, többek között a Meynert-mag (D’Amato és mtsai 1987, Braak és mtsai 1996). A szaglópálya már a korai stádiumban érintett, és Lewy-testek egyéb extrastriatalis subcorticalis szerkezetekben is kimutathatók, így például a diencephalon limbicus régióiban, valamint a temporalis és frontális lebenyben, a gerincvelő

intermediolateralis sejtoszlopában és az autonóm ganglionokban is (Braak és mtsai 2003, Jellinger 2004). Braak szerint (Braak és mtsai 2003) egy enteralis indulású ismeretlen „agens” éri el először a nucl. dorsalis nervi vagi és a szomszédos formatio reticularis magnocellularis részét, majd a szaglőrendszerben terjedve a locus coeruleust, a SNc-t, a basalis előagy magnocellularis magjait, a thalamust és az amygdalát, illetve később a kérgi és autonóm idegrendszeri szerkezeteket.

Neurotrop vírusok okozták az encephalitis lethargicat, amely után a betegek egy részénél postencephalitis parkinsonizmus fejlődött ki (Poskanzer és Schwab 1963). Állatkísérletekben toxinokkal, pl. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinnel (MPTP) (Burns és mtsai 1983), vagy más hatóanyagokkal is (rotenon, paraquat, epoximicin) előidézhető Parkinson-szindróma (McNaught és mtsai 2004, Betarbet és mtsai 2000). A toxikus modellek nagy hátránya, hogy a tremor kialakulása ezekben esetleges, ezért a Parkinson-kórban megjelenő tremor vizsgálatához kevésbé használhatók.

A Parkinson-kór pathomechanizmusában genetikai tényezőkre utal, hogy a betegek közeli rokonai között jóval gyakoribb a betegség, mint az elvárható (Lazzarini és mtsai 1994). Elsőként az alpha-synucleint kódoló gén mutációja (SNCA) vált ismertté (Savitt és mtsai 2006). Később számos további, a betegséggel kapcsolatos gént és locust azonosítottak, mint pl. az LRRK2 (leucine-rich repeat kinaze 2) mely a késői kezdetű autoszomális domináns módon öröklődő típust okozza (Paisán-Ruiz és mtsai 2004). Az LRRK2 fehérje (dardarin, baszk eredetű szó, jelentése remegés) funkciójáról és lokalizációjáról még kevés adat áll rendelkezésre, azonban valószínű, hogy jelentősége van a fehérje-foszforilációs folyamatokban. A parkin gén (PRKN) és a mitokondriális protein kinázt kódoló PINK-1 gén (Pten-induced kinaze 1) mutációja hozza létre az autoszomális recesszív öröklődésű korai kezdetű Parkinson-betegség jelentős hányadát (Kitada és mtsai 1998). Hasonló tünetekkel jár, de jóval ritkábban fordul elő a feltehetőleg antioxidáns hatású fehérjét kódoló DJ-1 gén mutációja (Bonifati és mtsai 2003), mely az oxidatív stressz jelentőségét bizonyítja a betegség kialakulásában (Valente és mtsai 2004). Az utóbbi évek felfedezése, hogy nagyon szoros a kapcsolat a MAPT (microtubule-associated protein tau) gén mutációja és a Parkinson-kór között (Wider és mtsai 2010).

A Parkinson-kórra jellemző tünetek egy része más degeneratív, vascularis vagy toxikus idegrendszeri betegségben is megjelenhet. Ezekre a betegségekre összefoglalóan a Parkinson-szindróma elnevezést használjuk. Az összes Parkinson-szindróma kétharmadát Parkinson-betegség okozza, a fennmaradó egyharmad túlnyomó

részét a szisztémás idegrendszeri degenerációk alkotják um. multisztémás atrofia (Papp és Lantos 1994), progressiv supranuclearis paresis, Alzheimer-kór, diffúz Lewy-test betegség, corticobasalis degeneráció, frontotemporalis lobaris degeneráció, valamint agyi vascularis károsodás, um. lacunaris encephalopathia és a frontális-parietalis fehérállomány elváltozásai. A vascularis parkinsonismus mint diagnosztikai kategória bizonytalanná vált. A Parkinson-szindrómával járó betegségek egy része jellegzetes szövettani eltéréseket mutat, azonban ezek tünettannának és elkülönítésének részletes tárgyalása jelen dolgozat keretein belül nem lehetséges.

Mivel a pathomorfológiai elváltozások csak post-mortem szövettani vizsgálattal mutathatók ki, illetve jelenleg még nincs olyan biológiai marker, mely lehetővé tenné a PK biztos diagnózisát, ezért élő személyben a klinikai és képalkotó leletek figyelembevételével a betegség diagnózisa csak „valószínű”. A tünetek, a kórlefolyás és a gyógyszeres kezelésre adott válasz alapján a betegséget 70-80%-os biztonsággal lehet diagnosztizálni (Hughes és mtsai 1992). Az utóbbi időben számos un. biomarker (klinikai jellemzők, genetikai elváltozások, vérből vagy liquorból kimutatható vegyületek, képalkotókkal kimutatható elváltozások, stb.) vizsgálata kezdődött meg, melyek segíthetik a betegség diagnózisát, a progresszió és a gyógyszeres kezelésre adott válasz megítélését (Morgan és mtsai 2010).

A PK vezető klinikai tünetei az izomtónus zavara (rigor), a tremor, a tartási instabilitás, a mozgás indításának késése (hypokinesis) és a mozgás végrehajtásának lassulása (bradykinesis). Mindezek mellett a kórlefolyás során kognitív, exekutív zavarok és pszichiátriai tünetek is kialakulnak. Érdekes megfigyelés továbbá, hogy a Parkinson-kóros betegek premorbid személyisége introvertált, visszahúzó, szorongó (Bell és mtsai 1995, Kamondi 2000). Jellemző, hogy a motoros tünetek már a betegség kezdetén a test egyik oldalán kifejezettebbek, és ez a tüneti aszimmetria a kórlefolyás során végig megmarad (Lee és mtsai 1995).

Klinikai tünetek alapján a Parkinson-kór három altípusa különíthető el (Jankovic és mtsai 1990, Foltynie és mtsai 2002).

Az *akinetikus-rigid* formában a rigor és a hypokinesis a vezető tünetek, melyekhez később súlyos fokú tartási instabilitás is társul.

A *tremor-domináns* formára a nyugalmi tremor jellemző, a betegség progressziója lassú, egyéb motoros tünetek csak előrehaladott kórlefolyás során jelentkeznek, enyhébb formában. A betegségre kevésbé jellemző a nem-motoros tünetek megjelenése.

Összességében az akinetikus-rigid típusnál jóindulatúbb formának tartható (Jankovic és Kapadia 2001, Szirmai és mtsai 2002).

A kevert vagy *equivalens* altípusban a rigor, a hypokinesis és a tremor egyaránt megjelenik.

A mozgató körökben létrejövő biokémiai és szerkezeti változások a Parkinson-betegség motoros tüneteinek egy részét magyarázzák. A SNc-ból származó dopamin a striatalis D1 receptorokon serkentő, míg a D2 receptorokon gátló hatást fejt ki (1. ábra). A dopaminhiány következtében a direkt pályán csökken a D1 receptorokon keresztül létrejövő GABA-erg gátlás a GPi-ban és a SNr-ban, és ezzel párhuzamosan az indirekt körben a D2 receptorokon keresztül megnő a GPe-ra gyakorolt GABA-erg és encephalinerg gátlás. Ez utóbbi következtében a NST-ből a GPi és SNr felé a serkentő glutamaterg aktivitás fokozódik. A direkt pályán keresztül tehát a GPi/SNr-ra gyakorolt gátlás csökkenése, az indirekt pályán keresztül pedig a serkentés fokozódása együttesen a thalamus felé irányuló GABA-erg gátlás fokozódásához vezet, mely a supplementer motoros kéreg aktiválásának zavarát idézi elő (Middleton és Strick 2000). A fentiek alapján a rigor és a hypokinesis magyarázható, azonban a Parkinson-kórban jelentkező tremor kialakulása nem (Jenkins és mtsai 1992).

Parkinson-betegségben négy tremor formát különíthetünk el (Deuschl és mtsai 1998, Kamondi 2001a).

- I. típus, vagy klasszikus Parkinson-tremor: nyugalmi tremor, mely mellett azonos frekvenciájú poszturális és/vagy kinetikus tremor megjelenhet. Frekvenciája 4-6 Hz, de a betegség kezdeti szakaszában magasabb is lehet.
- II. típus: a nyugalmi tremor mellett olyan poszturális és/vagy kinetikus tremor is megjelenik, melynek frekvenciája legalább 1.5 Hz-cel magasabb, mint a nyugalmi komponensé.
- III. típus: csak poszturális és/vagy kinetikus tremor van jelen, frekvenciája 4-9 Hz.
- IV. típus: monoszimptomás, elsősorban nyugalmi tremor, mely nem jár együtt bradykinesióval, rigorról és tartási instabilitással. A diagnózis felállításához legalább 2 éves betegségtartam kell.

A PK-ban megjelenő tremor pathomechanizmusa nem ismert. Az állatkísérletes adatok, illetve a humán vizsgálatok eredményei gyakran egymásnak ellentmondanak. A

felsorolt különböző típusú tremorok izoláltan vagy együttesen is megjelenhetnek PK-ban. Ennek klinikopathológiai vagy kórélettani magyarázata még nem ismert.

Klinikai adatok azt bizonyítják, hogy a perifériás oszcillátorok részvétele a Parkinson-tremorban elhanyagolható: a súlyterhelés és az izmok novocainos infiltrációja nem változtatja meg a tremor frekvenciáját (Walshe 1929, Hömberg és mtsai 1987), és különböző, a tremor ciklusra ható, mechanikus és szenzoros ingerek sem képesek lényegesen befolyásolni a tremor paramétereket (Lee és Stein 1981).

Állatkísérletek felvetették, hogy a Parkinson-tremort a thalamus egyes (un. tremor) sejtjeinek oszcillációja hozza létre. A thalamo-corticalis centrális oszcillátor működésének alapja a ventralis thalamus magok (Vim, VA) principális neuronjainak kétféle tüzelési mintázata (Jahnsen és Llinás 1984, Kamondi 2003). Nyugalmi membránfeszültségénél a serkentő posztzinaptikus potenciálok egyes akcióspotenciálokat generálnak. Hyperpolarizált sejtet érő excitatoros impulzus hatására alacsony-feszültségű kalcium potenciál alakul ki, mely 4-6 Hz-es akcióspotenciál sorozatot (burst) vált ki. Ez a thalamo-corticalis projekciókon keresztül a motoros kéregbe vezetődik. A burst tevékenységhez szükséges hyperpolarizációt, a striatum dopamin szintjének csökkenésével összefüggő, a GPi-ból a thalamus felé érkező kórosan erős gátlás biztosítja.

A fenti mechanizmussal összefüggő hipotézist állított fel Buzsáki és munkacsoportja (Buzsáki 1991, Buzsáki és mtsai 1990). Az absence epilepszia patkánymodelljéből származó eredményeik azt igazolták, hogy a thalamus reticularis magcsoportja pacemakerként működik, és aktiválja a hyperpolarizált thalamo-corticalis neuronokat. A thalamus Vim és ventralis oralis posterior (Vop) magjaiban „tremor sejteket” figyeltek meg, melyek tüzelési mintázata jól korrelált a végtagon regisztrált tremorral (Lenz és mtsai 1994, Hayase és mtsai 1998).

Hasonló oszcillátoros sejtaktivitás és a tremorral korreláló tüzelési frekvencia figyelhető meg a Gpi-ban is, azonban ezeknek a sejtek a száma jóval alacsonyabb, mint a thalamusban (Wichmann és mtsai 1994, Lozano és mtsai 1998).

A tremor pathomechanizmusára vonatkozó klinikai megfigyelésekből származó adatok már 70 évvel ezelőtt felvetették a striatum szerepét. Sántha közlésében (1940) a pallidumban elhelyezkedő izolált, kisméretű góc féloldali rigort és tremort okozott. Sántha közleményének jelentőségét az adja, hogy korábban pallidum károsodással kapcsolatban nem írtak le társuló tremort.

A NST-ban szintén találhatóak olyan sejtek, melyek 4-6 Hz frekvenciájú burst aktivitást mutatnak, a burst-ön belüli akciós potenciál sorozat frekvenciája 10-66 Hz (Bergman és mtsai 1994, Rodriguez és mtsai 1998).

Más feltételezések szerint a nyugalmi tremor Parkinson-kórban az akaratlagos alternáló mozgást kódoló motoros program kóros aktivitása (Alberts 1972, Parker és mtsai 1992).

Zirh és mtsai (1998) tremor miatt műtetre kerülő Parkinson-betegek Vim magjából végeztek extracelluláris elvezetések. Vizsgálataik azt mutatják, hogy a sejtek nagy többségének aktivitás mintázata nem támogatja sem a tisztán centrális, sem a tisztán perifériás hipotézist, és felvetik egy harmadik oszcillátoros mechanizmus lehetőségét.

A Parkinson-tremor sztereotaxiás műtéti kezeléséből származó eredmények azt igazolják, hogy a tremor csökkentésében a legsikeresebb célpont a Vim és a zona incerta, valamivel kevésbé hatékony a Vop. A Vim magban, mint ismeretes, a cerebellumból érkező rostok végződnek, míg a Vop a pallido-thalamicus rostok célpontja. Ez a megfigyelés felveti azt a lehetőséget, hogy a Parkinson-tremor generálásában a cerebellaris kapcsolatok is szerepet játszanak. Kimutatták azonban, hogy a cerebellum eltávolítása ellenére Parkinson-tremor kifejlődhet (Deuschl és mtsai 1999), tehát biztos, hogy a cerebellum nem része a tremor generátor körének.

A fenti adatok azt bizonyítják, hogy a basalis ganglion magcsoportjainak feltétlenül szerepe van a Parkinson-tremor generálásában, az azonban még nem dönthető el, hogy ezen magok közül valamelyik önállóan képes-e fenntartani a kóros ritmusképzést. Nagyobb a valószínűsége annak, hogy a magok egymás közötti kapcsolatrendszerei alkotnak olyan hálózatot vagy hálózatokat, melyek a kóros oszcillációt létrehozzák (Raethjen és Deuschl 2009).

Feltehető, hogy a basalis ganglion-thalamus-agykéreg és a cerebellum-thalamus-agykéreg pályarendszerekből származó információ a cortex szintjén integrálódik, és ez közvetíti a kóros oszcillációt a cortico-spinalis pályán keresztül az alsó motoneuronokhoz. A kéreg részvételét a pathológias oszcilláció létrehozásában támogatják a korábban már említett „hiperdirekt” pályával kapcsolatos ismeretek, ugyanis az ezen keresztül érkező erős glutamaterg serkentő aktivitás szinkronizálni képes a NST sejteket, ami a Gpi-Vim-kéreg kör kóros működését okozhatja. Az agykéreg valószínűen a tremor generátor része, ugyanis a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció, illetve a kéreg direkt elektromos ingerlése tremor megjelenéséhez vezet (Topka és mtsai 1999, Alberts 1972).

A Parkinson-tremor pathomechanizmusával kapcsolatosan meg kell említeni egy érdekes paradoxont: számos megfigyelés bizonyítja, hogy a Parkinson-kórban nincs összefüggés a striatumban kimutatható dopaminerg deficit és a tremor súlyossága között (Antonini és mtsai 1998, Eidelberg és mtsai 1995). Hasonlóképpen nincs kapcsolat a tremor súlyossága és a betegség kórlefolyása között sem (Jankovic és mtsai 1990). Ezek szerint tehát a Parkinson-kórban megjelenő tremor kiváltásában a nigrostriatalis rendszer működészavara szükségszerű, de nem elégséges feltétel, egyéb szerkezetek károsodása vagy épsége, mely betegenként különböző lehet, befolyásolja a tremor klinikai jellemzőit.

Talán ez is az egyik magyarázata annak, hogy a Parkinson-kórban alkalmazott terápia tremorra gyakorolt hatása individuális. A betegség kezelésének gold-standardja a levodopa, azonban ismert, hogy előrehaladott stádiumban a hatékonysága csökken, illetve dyskinesia és „on-off” jelenség alakulhat ki. Tremor-domináns esetekben a kezelést általában antikolinerg szerekkel kezdjük, amit amantadinnal, illetve dopaminagonistával egészíthetünk ki (Takáts és Kamondi 2001, Kamondi 2002). Ha ez hatástalan, akkor levodopa adható. A dopamin agonisták önmagukban általában nem hatnak a tremorra, azonban a levodopa terápia kiegészítéseként jól használhatók. Speciális esetekben a clozapine is megpróbálható. A gyógyszerek hatástalansága vagy mellékhatásai esetén, amennyiben a beteg nem demens és nincsenek súlyos kísérőbetegségei, a NST vagy a GPi mély agyi stimulációja alkalmazható. A DBS tartósan javítja a levodopa-függő tüneteket, a dyskinesiát és a tremort. A STN ingerlése a betegek egy csoportjában azonban depressziót, apátiát, romló verbális fluenciát és exekutív zavart okozhat (Bronstein és mtsai 2010, Kamondi 2001b).

EEG analízis módszerek alkalmazása mozgászavarokban

A tremorral járó mozgászavarok kutatásának kezdetétől fogva feltételezik, hogy az agykéreg mozgató területeinek működészavara jelentős szerepet játszik a kardinális tünetek létrehozásában, azonban ezen egyszerűnek látszó állítás bizonyítása nehéz feladat (Kamondi és mtsai 2002).

Minden inger-felfogással és feldolgozással kapcsolatos élettani esemény megváltoztatja az agykéreg elektromos aktivitását. Az eseményfüggő EEG változások a stimulus körüli szakaszok átlagolásával megjeleníthetők. Az eseményfüggő bio-

elektromos jelek egyik típusa az eseményfüggő (event related) potenciál. Ebbe a csoportba sorolhatók a szenzoros kiváltott válaszok (akusztikus, vizuális, szomatoszenzoros), a lassú agykérgi potenciálváltozások (egyenáramú (DC) potenciálok), mint a készenléti potenciál (Bereitschaftspotential, Deecke és mtsai 1969), a contingens negatív variáció (CNV, Walter és mtsai 1964), és a stimulust megelőző negativitás (SPN stimulus preceding negativity, Damen és mtsai 1996).

Eseményfüggő válasznak az EEG háttértevékenységének változását nevezzük. Ide soroljuk az eseményfüggő deszinkronizációt (event-related desynchronization: ERD, Pfurtscheller és Aranibar 1977), és az eseményfüggő szinkronizációt (event-related synchronization: ERS, Pfurtscheller és Lopes da Silva, 1999), amely az EEG kiválasztott frekvenciatartományában mért aktivitásnak valamilyen inger hatására bekövetkező csökkenése, illetve emelkedése. Az eseményfüggő válaszok klasszikus példája az alfa aktivitás szemnyitás hatására bekövetkező csökkenése, melyet Berger írt le (1938).

Az EEG háttértevékenységének változásai matematika módszerekkel pontosan mérhetők és elemezhetők. Minden időben zajló hullámszerű folyamat harmonikus rezgések összegére bontható. Az erre vonatkozó matematikai módszert Jean Fourier (1768-1830) alkotta meg. Ha az elemzett mozgás periodikus, a Fourier-sort diszkrét frekvenciájú rezgések alkotják, azaz vonalas spektrum áll elő. Az aperiódikus rezgés Fourier-spektruma folytonos. Ilyen folytonos spektrumot kapunk az EEG szignál Fourier-analízise eredményeként, mivel az EEG szignál nem periodikus, szinuszoid függvények és zaj keveréke. A Fourier-transzformáció a mérési pontok számától függően nagyszámú szorzás elvégzését igényli. Az adatok megfelelő csoportosításával és a részeredmények kombinálásával a matematikai műveletek száma jelentősen csökkenthető. Az EEG frekvenciafüggő paramétereinek elemzése a klinikai kutatások számára elsősorban a Winograd (1976) által leírt gyors Fourier-transzformáció kidolgozása után vált széles körben elérhetővé. A módszerrel meghatározható egy adott EEG szakasz különböző frekvencia összetevőinek gyakorisága, azaz teljesítménye. Megadható továbbá az a frekvencia érték, mely a legnagyobb valószínűséggel fordul elő a mintasorban, ezt csúcsfrekvenciának nevezzük.

A Pfurtscheller és Aranibar (1977) által javasolt matematikai eljárás lehetővé teszi az EEG teljesítmény időbeli változásának mérését egy kiválasztott frekvencia tartományban egy adott esemény előtt, alatt és után (Pfurtscheller és Aranibar 1977,

1979, Pfurtscheller 1981). A mért változásokat Pfurtscheller javaslatára nevezzük eseményfüggő válaszoknak. Az eseményfüggő EEG válaszok a thalamo-corticalis, cortico-thalamicus illetve intracorticalis szinaptikus kapcsolatok működése révén jönnek létre (Steriade 2006).

Az EEG elsősorban az agykéreg aktivitását tükrözi, ezért a frekvenciafüggő paraméterek és ezek módosulásának követése alkalmas az agykéreg működésváltozásával járó állapotok idegéletteni folyamatának vizsgálatára.

Az EEG tevékenység az alfa (8-12Hz), béta (13-30Hz) és gamma (>30Hz) frekvencia tartományokban motoros és kognitív események során, az aktivált területek kiterjedésétől függően, térben és időben dinamikusan változik. Az EEG változása, mint a figyelem és a kognitív erőfeszítés egyik megnyilvánulása, jól ismert jelenség volt már a kvantitatív EEG elemző módszerek bevezetése előtt is. Egy történelmi kísérletben Adrian és Matthews (1934) írták le, hogy Adrian EEG-jén az alfa aktivitás számolási feladat (17x26) megoldása közben eltűnt, és alacsony feszültségű gyors aktivitás jelent meg. Hamarosan ismét láthatóvá vált az alfa aktivitás, azonban rövidesen újra eltűnt. Ez úgy magyarázható, hogy a számolás alatt Adrian EEG-je deszinkronizálódott, ez a jelenség a kognitív teljesítmények jól ismert velejárója. A feladat elvégzését követően ismét nyugalmi állapotba került, melyet az alfa aktivitás megjelenése jelzett. Röviddel ezután azonban megismételte a számolást, és jelezte, hogy az első alkalommal hibázott. Ezt az ismételt gondolkodási eseményt jelezte az újabb deszinkronizáció.

Az EEG elemzés matematikai módszereinek használatával a különböző frekvencia-tartományokban bekövetkező változások mennyiségi meghatározása lehetővé vált, és bebizonyosodott, hogy az EEG reaktivitása jól használható markere a kognitív folyamatoknak (Micheloyannis és mtsai 1998, Szirmai és mtsai 2004).

A korábban alkalmazott frekvenciafüggő paraméterek mellett újabbak kidolgozására is sor került. Így például a centrális frekvencia használatának előnyeire derült fény az EEG-vel kombinált transzkraniális Doppler vizsgálatok során. Ezekben a vizsgálatokban az EEG frekvenciafüggő paraméterei közül egyedül a centrális frekvencia értéke korrelált az a. cerebri mediában mért áramlási sebességgel (Szirmai és mtsai 2005). Az utóbbi időszak fontos felismerése, hogy különböző feladatokban az egyénre jellemző, gyakran csak igen szűk frekvenciatartományokban jön létre változás. Ezeknek a feladat-specifikus reaktív frekvencia értékeknek a kiválasztása nagy körültekintést igényel, hiszen a széles frekvenciatartományokban (például a teljes alfa

sávban) mért teljesítményváltozások sokszor nem jellemzik az adott feladatot (Pfurtscheller és mtsai 1998a, Tamás és mtsai 2003b).

Agyi keringészavarban az alfa és delta (4Hz alatt) frekvenciatartományban bekövetkező teljesítménycsökkenés és az agykérgi vérátáramlás, valamint oxigén felhasználás között erős összefüggést mutattak ki (Nagata és mtsai 1982). Az alfa teljesítmény és az alfa csúcsfrekvencia növekedése, az agyi keringészavar akut szakaszának lezajlását követően, a klinikai állapot javulására utaló prognosztikai jel volt ischemiás cerebrovascularis betegségben (Szirmai és mtsai 1993). A hemispheriális vascularis károsodással ellentétes oldalon az akut szakaszban bekövetkező alfa csúcsfrekvencia és alfa teljesítmény csökkenés transzhemispheriális diaschisist bizonyított, mely rossz prognosztikai tényező (Juhász és mtsai 1997). A dinamikus változó frekvenciafüggő EEG paraméterek monitorizálásával az agykéreg működése non-invazív módon vizsgálható, és az eredmények segíthetik például a post-stroke állapotokban a kognitív rehabilitációt is (Juhász és mtsai 1997).

Mozgáshoz kötött eseményfüggő EEG válaszok

A Parkinson- és esszenciális tremorra vonatkozó vizsgálatok alapján valószínű, hogy a subcorticalis generátor (vagy generátorok) kóros működését mindkét betegségben a mozgató agykéreg közvetíti a végtagizmokhoz. Ezt az alábbi adatok is megerősítik: (1) topectomiával a tremort átmenetileg szüntetni lehet (Putnam 1940, Bucy 1945, Hullay 1955); (2) mély alvásban, amikor az agykéreg aktiválása megszűnik, mind a PT mind az ET megáll (Laihinén és mtsai 1987, Askenazi és Yahr 1990, Miyamoto és mtsai 1999); (3) a corticospinalis pálya károsodása az ellenoldali tremort felfüggeszti (Urushitani és mtsai 1996); (4) a tremor periódusok alatt fokozott véráramlást mérhető a primer és a supplementer motoros areákban (Parker és mtsai 1992); (5) tremorral összefüggő corticalis aktivitás mutatható ki EEG-vel és MEG-gel (Hellwig és mtsai 2001, Halliday és mtsai 2000); (6) Parkinson-kórban a transzkraniális mágneses stimulálás a mozgató kéreg fokozott ingerelhetőségét igazolta (Chen és mtsai 2001). Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az eseményfüggő válaszok vizsgálata a tremorral járó állapotokban adatokkal szolgálhat a pathomechanizmus feltárásához.

Az értekezés szempontjából az eseményfüggő válaszokkal kapcsolatos közlemények közül kiemelkedik Pfurtscheller és Araniabar (1977) első tanulmánya, amelyben leírták, hogy tervezett mozgás előtt a motoros kéreg alfa frekvenciájú EEG aktivitása lecsökken (alfa ERD). Ez a felismerés a Deecke által 1969-ben felfedezett "Bereitschaftspotential"

jelentőségéhez mérhető, amely a mozgás centrális szabályozásának egyik legfontosabb indikátora (Deecke és mtsai 1969). Az ERD tér- és időbeli összefüggéseinek leírása után (Pfurtscheller és Berghold, 1989) a módszer készen állt a mozgató rendszer élet- és kórtanának vizsgálatára.

Az eredmények azt bizonyították, hogy a saját elhatározásból végzett mozgás (self-paced movement, SPM) tervezési fázisában, kb. 1 másodperccel a mozgás megkezdése előtt, a mozgással ellentétes oldali félteke centrális régiójában alfa deszinkronizáció alakul ki, mely később mindkét oldalra kiterjed (Pfurtscheller és mtsai 1996, Szurhaj és mtsai 2003). Az ERD latenciáját nem befolyásolta a tervezett mozgás időtartama és sebessége, azonban minél nagyobb volt az izomaktivitás annál kifejezettebb teljesítmény csökkenés volt megfigyelhető (Stancak és Pfurtscheller 1995, 1996). Idős vizsgálati személyeknél a mozgás előtti alfa ERD kiterjedtebb és latenciája hosszabb, mint fiatalokban (Derambure és mtsai 1993). Az aktív mozgás mellett a mozgás elképzelése is létrehoz alfa- és béta deszinkronizációt a kontralaterális szenzomotoros kéreg felett, ez azonban nagyobb területre terjed ki és az elképzelt mozgásban résztvevő izomzat tömege nem befolyásolja (Neuper és Pfurtscheller 1999).

A mozgató rendszer működésére vonatkozó újabb élettani adat, melyet EEG, elektrokortikográfiás és MEG vizsgálatok is bizonyítanak, hogy az agykéreg centralis régiójában, amplitúdó maximummal a primer mozgató kéreg felett, az akaratlagos mozgást követően a béta frekvencia tartományban teljesítménynövekedés figyelhető meg, mialatt az alfa aktivitás még gátolt (Pfurtscheller és mtsai 1996, Crone és mtsai 1998, Salmelin és Hari 1994). A jelenséget Pfurtscheller nevezte először mozgást követő béta szinkronizációnak (post-movement beta synchronization, PMBS) (Pfurtscheller és mtsai 1996).

A PMBS a kéz-, ujj-, csukló- és lábmozgást követően 0,5-1,5 másodperccel jelentkezik bilaterálisan, de a teljesítménynövekedés nagyobb a mozgással ellentétes félteke felett (Pfurtscheller és da Silva 1999). A mozgást követő béta szinkronizációt a mozgás paraméterei befolyásolják: súlyterhelésnél latenciája megnő (Stancak és mtsai 1997), a proximalis izomcsoportok mozgása nagyobb PMBS-t hoz létre, mint a distalis mozgás (Stancak és mtsai 2000), mértéke függ a mozgás irányától (Stancak 2000), a kezességtől (Stancak és Pfurtscheller 1997). Megjelenik külső stimulus után kezdett, valamint saját elhatározásból indított mozgás után (Salmelin és Hari 1994), izomrelaxációt (Alegre és mtsai 2003), és passzív mozgást követően (Alegre és mtsai 2002) is.

A jelenség megfigyelhető vizuálisan vezérelt, horizontális, összetett saccadikus szemmozgásokat követően is. Az elsőként munkacsoportunk által leírt jelenség, melyet ocularis PMBS-nek nevezünk el, hasonló a már jól ismert, akaratlagos végtagmozgást követő PMBS-hez, latenciája 1100 ms körüli (300 és 1800 ms között), amplitúdója a primer szemmozgató kéreg (Br 8) felett a legmagasabb (Gulyás és mtsai 2006, Gulyás és mtsai 2009). Míg azonban a végtagmozgásokhoz kapcsolódó PMBS a mozgással ellentétes oldalon kifejezettebb, addig az ocularis PMBS mindkét félteke felett megegyező mértékű, ami a konjugált szemmozgások kétoldali reprezentációjával magyarázható.

A PMBS fiziológiai jelentősége még nem tisztázott. Feltehetőleg a motoros kéreg integratív információ feldolgozásának élettani indikátora (Feige és mtsai 1996, Szurhaj és mtsai 2003, Cassim és mtsai 2001). A koherencia vizsgálatok eredményei azt igazolják, hogy a két féltekében a PMBS egymástól függetlenül keletkezik (Andrew és Pfurtscheller 1999). Mivel az aktivitásváltozás először a középvonalban mérhető, felmerült, hogy a jelenség a supplemter motoros areából ered (Pfurtscheller és mtsai 2003), ami a mozgások tervezésében és indításában játszott szerepére utalna, de a primer motoros kéreg jelentősége is bizonyított (Ohara és mtsai 2000). Jelölheti az egyszerű vagy összetett motoros művelet zárását, mivel szekvenciális mozgás vizsgálatok az egyes részmozgások után nem, csak a teljes motoros program befejezésekor jelenik meg (Alegre és mtsai 2004, Pfurtscheller és mtsai 2002, Gulyás és mtsai 2009). Tükrözheti továbbá a kéreg neuronjainak deaktiválódását és/vagy aktív neuronális gátlását (Pfurtscheller 1992, Pfurtscheller és mtsai 1996). Ezt a feltételezést támasztja alá a transzkraniális mágneses stimulálással végzett vizsgálat, miszerint a motoros kéreg ingerelhetősége lecsökkent az akaratlagos mozgást követő 500-1000 ms-ban, amikor a PMBS megjelenik (Chen és mtsai 1998). Ezt az állapotot „szünetelő állapotnak” (idling state) nevezték el, amely alatt a cortex specifikus feladat hiányában inaktív (Pfurtscheller és mtsai 1996). Az esemény utáni béta ERS keletkezésében felmerült továbbá a proprioceptív afferens pályák szerepe is, mivel pl. a n. medianus elektromos ingerlése a precentralis gyrus felett eseményfüggő választ produkál 1 másodperccel a stimulálás után (Pfurtscheller és mtsai 2002). A proprioceptív afferens aktivitás szerepét azonban több vizsgálat kizárta: összetett mozgásokban az egyes mozgás szekvenciák között nem keletkezik PMBS, csak a mozgásprogram lezárásakor (Alegre és mtsai 2004, Gulyás és mtsai 2009), aktív vagy passzív mozgás nélkül is megjelenik PMBS pusztán a mozgás elképzelésének hatására (Pfurtscheller és Neuper

1997, Pfurtscheller és mtsai 1997a). Az utóbbi évek vizsgálatai azt bizonyítják, hogy a PMBS jóval kisebb mértékű, ha az akaratlagos mozgás tervezett befejezése helyett a kísérleti személy külső hatásra kényszerül a mozgást felfüggeszteni (Alegre és mtsai 2008). Ez a megfigyelés arra utal, hogy a béta rebound aktív folyamat, amely független a mozgás körüli időszakban mérhető béta teljesítmény csökkenéstől. Ez az adat az mozgásszabályozással kapcsolatos újabb kérdéseket vet fel.

Az ERD/ERS jelenség a feladatban résztvevő neuronhálózatok működésének változását tükrözi, és számos betegségben eltéréseket mutat az egészséges viszonyokhoz képest. Parkinson-betegségben a PMBS alacsonyabb teljesítményű a kontrollkhoz képest (Pfurtscheller és mtsai 1998). A bradykinesis mértéke összefüggésben áll a PMBS nagyságával, a súlyosabban érintett végtag mozgásakor kisebb PMBS mérhető (Labyt és mtsai 2003). A PMBS teljesítménye nő levodopa terápia hatására (Devos és mtsai 2003a), a nucl. subthalamicus stimulálásakor, maximális hatást a két terápia együttes alkalmazása eredményez (Devos és mtsai 2003b). Restless-leg szindrómában a PMBS nagyobb a kontrollhoz viszonyítva (Schober és mtsai 2004, Tyvaert és mtsai 2009). Parkinson-betegeknél az izomrelaxációs feladatban PMBS nem jelenik meg (Labyt és mtsai 2005). Ezek a vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy Parkinson-kórban a motoros kérgi területek működése, feltehetőleg a mozgató körből származó aktiválás hiánya miatt, zavart szenved, bár a PMBS jelenségre irányuló kísérleti adat kevés. Esszenciális tremorban a PMBS-t, illetve ennek változását korábban még nem vizsgálták. Wilson-kórban a PMBS amplitúdója csökkent az egészségesekhez képest a latenciája pedig szignifikánsan megnyúlt, ami arra utal, hogy a betegség érinti a motoros kéregben zajló folyamatokat is (Tamás és mtsai 2009).

A mozgásszabályozás agykérgi rendszereinek vizsgálatában a PMBS kiemelt szerepet játszhat, mivel kis területre lokalizálható, rövid ideig tart, így összefüggésbe hozható a mozgatórendszer adott működésével.

A komplex tremorometria

A tremor kivizsgálásának menete a tremor típusától és a feltételezett kiváltó októl függ. Jelenleg a tremorral járó betegségek diagnózisát nem méréssel, hanem elsősorban a klinikai tünetek alapján állítják fel (Deuschl és mtsai 1998). Kovács és munkatársai

már 2001-ben felhívták a figyelmet az elektrofiziológiai módszerek szerepére a tremorok differenciáldiagnosztikájában. Tanulmányukban a tremor frekvenciáját és erősségét vizsgálták az erősebben remegő oldalon (Kovács és mtsai 2001). Ha a tremorral járó alapbetegségek kardinális tünetei már kifejlődtek, az elkülönítés általában nem okoz gondot. A kórképek kezdeti szakaszában azonban a diagnózis nehéz lehet, s ez hátráltatja a megfelelő gyógyszeres kezelés kiválasztását (Tamás és mtsai 2003a, Kamondi és Farkas 2004). A két leggyakoribb tremor-szindróma, a Parkinson-kórban megjelenő tremor és az esszenciális tremor elkülönítésében nehézséget jelenthet, hogy ET-ban szenvedő betegek között a Parkinson-kór gyakrabban fordul elő, mint az egészséges populációban (Koller és mtsai, 1994), tehát a két tremor típus keveredése gyakori. Az utóbbi időben végzett epidemiológiai vizsgálatok azt igazolják, hogy nem csak az esszenciális tremor alakul át Parkinson-betegséggé (Minent és Louis 2008), hanem a Parkinson betegek illetve közeli rokonaik esetében is nagyobb az esszenciális tremor kialakulásának a rizikója (Tan és mtsai 2008). A differenciálást tovább nehezíti, hogy bár a klasszikus osztályozás szerint Parkinson-kórban a tremor általában nyugalmi jellegű, de a betegségben megjelenhet poszturális és intenciós reszketés is, akár önállóan, akár nyugalmi tremorral társulva (Deuschl és mtsai 1998). Vizsgálatok bizonyították azt is, hogy az esszenciális tremor nyugalomban is megjelenhet (Cohen és mtsai 2003).

A tremor-szindrómák elkülönítése az alapbetegségre és a tremorra vonatkozó klinikai- és eszközös vizsgálatokkal lehetséges. A differenciáldiagnózis pontosságának jelentőségét a gyógyszeres kezelés szempontjai növelik.

A tremor különböző fizikai paramétereinek valamint a mozgásszabályozás összetett zavarának egyszerű tesztekkel történő objektív meghatározása egyaránt szükséges (Szirmai és mtsai 1998a). Ezen vizsgálatok együttesen alkotják a komplex tremorometriát (Farkas és mtsai 2004).

A klinikai vizsgálat során meg kell állapítani, hogy a tremor melyik testrészt érinti, és hogy milyen helyzet vagy körülmény aktiválja. Az alapbetegség diagnózisát a jellegzetes neurológiai kórjelek segíthetik: akinesia/bradykinesia, izomtónus zavar, tartási instabilitás, állás-, járászavar, dystonia, alternáló mozgások zavara, cerebelláris tünetek (Vítaszil és mtsai 2005), piramis jelek, neuropathiára utaló eltérések, illetve a motoros rendszeren kívül eső eltérések, például exekutív zavar. Fontos a következő anamnesztikus adatok ismerete is: hirtelen vagy fokozatosan alakult-e ki a remegés;

mennyi ideje áll fenn; volt-e a rokonságban valakinek tremora; változik-e a remegés alkoholfogyasztás után. Elengedhetetlen annak ismerete, hogy szed-e a beteg olyan gyógyszert, amely tremort okozhat, mivel számos, nem neurológiai indikációval szedett szer okozhat remegést (2. táblázat).

2. táblázat. Leggyakrabban tremort okozó gyógyszerek illetve vegyületek

Antiepileptikumok carbamazepin, valproat, lamotrigin	Serkentő szerek teofillin, koffein, kokain, amfetamin, nikotin
Antiarhythmias szerek amiodaron, mexiletin, procainamid	Gastrointestinális szerek metoclopramid, cimetidin
Antidepresszánsok, anxiolitikumok lítium, triciklikus szerek, szerotonin reuptake gátlók	Hormonok tiroxin, calcitonin, medroxyprogesteron, epinefrin
Bronchodilatátorok salbutamol, salmeterol	Neuroleptikumok és dopamin depletálók haloperidol, cinnarizin, reserpin, tetraabenazin
Immunszuppresszánsok, kemoterápiás szerek tacrolim, cyclosporin, interferon alfa, tamoxifen	Egyéb hatóanyagok benzodiazepin, nehézfémek, barbiturátok, Ca-csatorna blokkolók, noradrenerg agonisták

A tremor paraméterei közül az amplitúdó beteg állapota szempontjából a legfontosabb tényező, hiszen ez határozza meg, hogy a beteg milyen mértékben képes a kezeit használni: a nagy amplitúdójú remegés súlyosan korlátozza az írást, evést, öltözködést. Az amplitúdó mérése azonban nem segíti a különböző tremor típusok elkülönítését, ugyanis jelentős mind az intra- mind az interindividuális változékonysága egy adott betegségen belül is, illetve a különböző tremor-szindrómákban a kórlefolyás során is változik. Mérése azonban jól használható adatokat szolgáltat a gyógyszeres kezelés hatékonyságának megítéléshez. Ismert továbbá, hogy a pszichogén tremor egyik jellegzetessége a tremor amplitúdójának rendkívül nagy variabilitása a különböző tesztfeladatok során, mely megkönnyíti az egyéb tremoroktól történő elkülönítését (Zeuner és mtsai 2003).

A különböző tremor-szindrómákra bizonyos mértékig jellemző a remegés frekvenciája. A fizioiógias tremor csúcsfrekvenciája magas, általában 7-11 Hz. Parkinson-kórban a betegek 60-70%-ában 4-6 Hz-es tremor regisztrálható, azonban ugyanez a frekvencia mérhető az esszenciális tremoros betegek 40-50%-ában is. A fennmaradó esetekben, mindkét betegségben, 6 Hz fölötti, tehát a fizioiógias tremor tartományába eső értéket találunk. Ha a középfrekvencia 4 Hz alatt van, akkor a tremort az agytörzs vagy a cerebellum szerkezeti károsodása okozza (Deuschl és mtsai 1998).

Gyakorlott neurológus a klinikai vizsgálat során képes a tremort a fenti három csoport valamelyikébe besorolni, azonban a frekvenciatartományok átfedése miatt a frekvencia meghatározása önmagában nem elégséges a diagnózis felállításához.

A tremor regisztrálása és fizikai paramétereinek objektív meghatározása a remegés irányának, sebességének és kitérésének változékonysága miatt technikai szempontból is nehéz feladat. A tremor biológiai jelei analóg és digitális feldolgozásának számos módszere ismert.

A felszíni elektródokkal végzett elektromyográfiás (EMG) vizsgálat a tremorban résztvevő izmok aktivitását regisztrálja (Elble és Koller 1990). Az EMG adatokból megállapítható, hogy a tremort mely agonista/antagonista izmok aktivitása, esetleg az izomtónus hirtelen csökkenése hozza létre. Az EMG matematikai jelfeldolgozása adatokat szolgáltat a tremor frekvenciájáról, az izomkontrakciók időtartamáról, az antagonista izmok működésének fázis- és koherencia viszonyairól. A motoros egységek tüzelési mintázatának analízisével kimutatható, hogy egymást követő tremorciklusok alatt különböző motoros egységek aktiválódnak egyidőben (Dietz és mtsai 1974).

A tremor regisztrálására az egyik leggyakrabban használt módszer a mozgás gyorsulásának mérésén alapuló accelerometria. Az accelerometer által detektált gyorsulási adatokat időtengelyen ábrázolva szinuszoid hullámok sorozatát kapjuk. A matematikai jelfeldolgozás alapja a Fourier-transzformáció, mely a tremor frekvencia összetevőire és amplitúdójára vonatkozó mennyiségi adatokat nyújt. A módszer lehetőséget ad a tremor időbeli változásának mennyiségi meghatározására is. A gyorsulási adatok alapján kiszámítható továbbá a tremor amplitúdója (intenzitása), valamint több olyan frekvencia-függő mérőszám (frekvencia diszperzió, harmónikus index), melyek tovább finomítják a tremor fizikai tulajdonságainak leírását, és segítséget nyújthatnak az élettani és a kóros remegés elkülönítésében.

A tremor pathomechanizmusának feltárására irányuló vizsgálatok során az EMG és accelerometriás méréseket gyakran együttesen alkalmazzák.

Mind az EMG mind az accelerometriás mérések kibővíthetők terheléses vizsgálatokkal. A tremor frekvenciáját a centrális oszcillátorok és a végtag saját rezonancia-frekvenciája határozza meg. Ha ez utóbbit befolyásoljuk pl. a végtag terhelésével, akkor a frekvencia értékekben változást kapunk, attól függően, hogy az adott tremor kialakításában milyen mértékben vesznek részt perifériás oszcillátor mechanizmusok. Fiziológias tremor esetén a végtag megterhelése alatt a tremor

frekvenciája több mint 1 Hz-cel csökken, míg esszenciális tremorban és Parkinson-kórban a csökkenés nem haladja meg az 1 Hz-et.

A ritmusos mozgás biológiai eredetére vonatkozóan két hipotézis ismert. Az egyik szerint mind centrális oszcillátorok mind perifériás reflexkörök szükségesek létrejöttéhez, míg a másik elmélet alapján a centrális oszcillátor működése önmagában elég a ritmusos mozgásprogramhoz (Zehr 2005). Marder és Bucher (2001) szerint a mozgást szabályozó szerkezetekben embernél is létezik pacemaker ritmus; az ezt generáló neuronok feszültségfüggő ioncsatornáik működése révén ritmusos szinaptikus serkentés nélkül is burst-öket képeznek. A ritmusos működés másik forrása önálló oszcillációra nem képes, de hálózati szinten ritmusosan aktív neuronrendszerekből származik. A centrális oszcillátorok feltételezése feleslegessé teszi az állandó reflexes és szenzoros visszajelentést, amelyet korábban a ritmusos idegrendszeri működések alapvető kritériumának tartottak.

Mind a basalis ganglionok, mind a cerebellum károsodása a mozgásszabályozás zavarát idézi elő. Ez az idegrendszer belső „időzítő” rendszerének érintettségéből adódik, melynek része az előbb említett két szerkezet (Ivry 1997, Meck és Benson 2002).

Jól ismert, hogy Parkinson-kórban a mozgás indítása nehéz, a motoros akciók időtartama megnyúlik (bradykinezis) és a ritmusos mozgások is károsodnak (Nakamura és mtsai 1978). A ritmustartás zavarának klinikai megnyilvánulása a járás során bekövetkező letapadás, a járás akaratlan felgyorsulása (festinatio) és a repetitív mozgások során észlelhető dysritmia.

A motoros aktivitás pontos időzítéséért felelős szerkezetek kapcsolatrendszerei még nem pontosan ismertek (Dhamala és mtsai 2003). A basalis ganglionok szerepét vetik fel azok a vizsgálatok, melyek a dysritmia javulásáról számolnak be pallidotomia és mély agyi stimulálás hatására (Lang és mtsai 1997). Meglepő, de a klinikusok által jól ismert, és a betegek mindennapi motoros tevékenységének javításában alkalmazott tapasztalat, hogy Parkinson-kórban a külső ritmusos szignál segítheti a mozgást. Parkinson-betegeket metronóm hanggal (96/min) próbáltak gyorsabb járásra ösztökélni, ami szignifikánsan rövidítette a 10 m-es táv megtételét és növelte a lépésszámot (McIntosh és mtsai 1997). Érdekes megfigyelés, hogy ritmusos zenedarabok hallgatását követően Parkinson-betegek kézmozgásának pontossága jelentősen javult (Bernatzky és mtsai 2004).

Esszenciális tremorban számos vizsgálat igazolta a cerebellum működészavarát (ld. „Esszenciális tremor” fejezet). Ismert, hogy a cerebellum károsodása a repetitív mozgások ritmuszavarát idézi elő (Spencer és mtsai 2003, Vitaszil és mtsai 2005). Montgomery és mtsai (2000) beszámoltak arról, hogy ET-ban szenvedő betegeknél a mozgás indításához szükséges idő (hypokinezis), valamint a mozgás időtartama (bradykinezis) is szignifikánsan megnyúlt a kontroll személyekhez képest. A ritmusos mozgások szabályosságára vonatkozó vizsgálatok esszenciális tremorban nincsenek.

A komplex tremorometria, a tremor paraméterek vizsgálata mellett, magába foglalja az egyszerű motoros reakció idő mérését, mely a mozgás indításához szükséges időről, azaz a hypokinezisről nyújt információt. A vizsgálathoz tartozik továbbá az egyszerű ritmusos kéz- és ujjmozgások során a ritmustartás képességének, pontosságának mérése, és a maximális mozgásfrekvencia meghatározása.

Mindezen adatok együttesen alkalmasak a különböző mozgászavarral járó kórképekben a tremor és az egyszerű mozgások jellemzőinek objektív mérésére, és megfelelő szempontok figyelembevételével a differenciál diagnózisban is jól hasznosíthatók (Beuter és Edwards 1999, Burne és mtsai 2002, Zeuner és mtsai 2003).

Célkitűzések

A klinikai megfigyelések arra utalnak, hogy a mozgászavarral együtt járó degeneratív betegségek többségében jellegzetes tremor-szindrómák alakulnak ki. Ezen felül a tremor tünete lehet számos extraneurális betegségnek, gyógyszer mellékhatásnak, stb. A tremorok jellemzésére szolgáló klinikai osztályozó rendszerek bonyolultak, a kóros állapotok elkülönítő diagnózisát általában nem segítik. Az elmúlt évtizedekben számos farmakológiai- és léziós állatkísérletes tremor-modellt hoztak létre. Ezek azonban az emberitől komplexitásukban eltérő agyi szerkezetek károsodását modellezik, és - biológiai különbségek miatt - nem az emberi betegséget. Az idegsebészeti beavatkozások alkalmával végzett neurofiziológiai mérések jelentősen bővítették a tremorról szerzett ismereteinket, azonban az invazív módszerek használatát etikai megfontolások korlátozzák. Klinikai vizsgálataink célkitűzései az alábbiak:

- Neurofiziológiai módszerrel kívántuk vizsgálni az agykéreg működését a Parkinson-kórban kialakuló tremor és az esszenciális tremor pathomechanizmusában. Ezt a célt az akaratlagos mozgással összefüggő béta-ERD/ERS elemzésével kívántuk elérni.
- A Parkinsonos és esszenciális tremor interhemispheriális gátlása alapján a centrális mozgóterületek tremorgenerálásban játszott szerepét vizsgáltuk.

A komplex tremorometria lényege a mozgás- és a tremor fizikai jellemzőinek nem-invazív mérése. Elsődleges célja az egyes tremor-szindrómák elkülönítése, másodlagos célja – mivel a tremorok eredete feltáratlan – a tremorok idegrendszeri mechanizmusának kutatása.

- Célunk volt egy olyan non-invazív regisztráló módszer alkalmazása és validálása, amely a klinikai adatokat a tremor és a mozgás-koordináció elemzésével egészíti ki, és megbízhatóan elkülöníti egymástól a tremorok főbb csoportjait, ezzel segíti a klinikai diagnózis felállítását.
- A Parkinson-betegség és az esszenciális tremor tüneteinek aszimmetriáját kvantitatív adatok segítségével próbáltuk értelmezni, és a betegség pathomechanizmusára vonatkozó adatokat gyűjtöttünk.

- A Parkinson-kór és az esszenciális tremor összetévesztése igen gyakori ezért komplex tremorometriával kívántuk tisztázni a fenti kórformák elkülönítésének objektív paramétereit.
- A gyógyszer mellékhatásként jelentkező mozgászavarok komplex tremorometriás vizsgálata a kóros humán tremor-szindrómák és a mozgáskoordináció szervezésében szerepet játszó rendszerek meghatározását segíti.

Klinikai vizsgálatok

Az egyes klinikai vizsgálatokat önálló fejezetekben tárgyalom, mivel az alkalmazott módszerek eltérőek, ezért a kérdésfelvetéstől és az eredményektől elkülönített bemutatásuk a téma áttekintését nehezítené.

A mozgást követő béta szinkronizáció vizsgálata féloldali tremor domináns Parkinson-kórban

Kérdésfelvetés

A Parkinson-kór három klinikai formájában, a tremor domináns, akinetikus-rigid és kevert altípusokban, a vezető klinikai tüneteket magyarázó, eltérő neuropathológiai elváltozásokat találtak a törzsdúcokban és a mozgató rendszer stratégiai helyein (Rinne és mtsai 1989, Jellinger és Paulus 1992, Jellinger 1999). A leletek alapján feltételezhető, hogy a hagyományos tünettani klinikai altípusokban a működészavar természete is eltérő. A tremor centrális oszcillátor neuronhálózata Parkinson-kórban a motoros kéregterületekre is kiterjed, amit elektrofiziológiai és agyi anyagcsere vizsgálatok is igazolnak (Parker és mtsai 1992, Volkman és mtsai 1996, Hellwig és mtsai 2000). A legtöbb Parkinson-betegben a tremor és a rigor egyoldali dominanciával jelenik meg, és ez az oldalkülönbség a betegség előrehaladása során végig megmarad (Lee és mtsai 1995). Az aszimmetria valószínűleg a kontralaterális nigro-striato-corticalis körök szerkezeti és/vagy funkcionális károsodásához köthető (Kempster és mtsai 1989, Tatsch és mtsai 1997, de la Fuente-Fernandez és mtsai 2000). Figyelembe véve a Parkinson betegek kardinális motoros tüneteinek gyakori aszimmetriáját, feltételeztük, hogy a mozgás-szabályozás zavarainak oldalkülönbségei elektrofiziológiai módszerekkel kideríthetők lesznek. Tehát az unilateralis tremor domináns Parkinson- betegség – méréstechnikai szempontból is – jól használható klinikai modellt kínált a mozgászavar centrális és perifériás kórélettani jelenségeinek vizsgálatára, így a mozgást követő béta szinkronizáció keletkezésének és fiziológiai jelentőségének tanulmányozására.

Elemzésünk a tremor oldalisága és a PMBS közötti összefüggés kimutatására irányult (Tamás és mtsai 2001). Azt vizsgáltuk, hogy a PMBS változása alapján lehet-e következtetni a tremor generálásában résztvevő szerkezetek működésére.

Módszerek

Tíz Parkinson-kóros beteget (életkor: $60,9 \pm 13,67$ év, 5 férfi) és nyolc kontroll személyt (életkor: $61,1 \pm 9,61$ év, 4 férfi) vizsgáltunk. A vizsgálati alanyok előzetesen készített koponya komputer tomográfiás (CT) vagy mágneses rezonancia (MR) felvétele az agykéregben és a törzsdúcokban nem mutatott ki fokális szerkezeti eltérést, nyugalmi EEG görbéjük életkoruknak megfelelő - normális volt. Minden vizsgálati alany jobbkezes volt. Valamennyi beteg tremor domináns unilaterális Parkinson-kórban szenvedett, 6 betegnek a bal és 4 betegnek a jobb oldalon voltak tünetei (bal kéz tremor és jobb kéz tremor alcsoportok). A betegek gyógyszeres kezelését a vizsgálat alatt nem szakítottuk meg. Az 3. táblázat tartalmazza a betegek klinikai adatait. Betegségük átlagos időtartama $4,8 \pm 3,79$ év volt. A Mini Mental State (MMS) vizsgálat alapján a betegek nem voltak demensek. Minden személy írásos beleegyezését adta a vizsgálat elvégzéséhez.

3. táblázat. Az unilaterális tremor domináns Parkinson-kóros betegek klinikai adatai.

Sorszám/ Kor (év)/ Nem	Betegség- tartam (év)	A tremor oldala	Gyógyszer/Dózis (mg/nap)/Tartam (év)	Hoehn- Yahr stádium
1./ 68 /Nő	4	Bal	Selegilin/10/2; biperidin/6/2; amantadine/300/2	2
2./ 66 /Férfi	10	Bal	L-dopa/400/7; biperidin/15/6; amantadine/200/4	2.5
3./ 79 /Férfi	12	Jobb	L-dopa/500/9; selegiline/10/6; biperidin/10/7	2.5
4./ 50 /Férfi	5	Bal	L-dopa/400/3; selegilin/10/3; procyclidine/15/4	2
5./ 76 /Férfi	2	Jobb	L-dopa/400/1	2
6./ 65 /Nő	1	Jobb	Selegilin/10/1	1.5
7./ 47 /Nő	7	Bal	L-dopa/300/3; selegilin/10/7; ropinirol/0.75/1	2.5
8./ 71 /Nő	4	Bal	L-dopa/300/3; selegilin/10/4	1.5
9./ 41 /Nő	2	Bal	-	1
10./ 46 /Férfi	1	Jobb	L-dopa/300/0.5; selegilin/10/1	1

A méréseket hangszigetelt helyiségben végeztük. A vizsgálati személyek csukott szemmel feküdtek és feladatuk az volt, hogy saját elhatározásukból, a hüvelykujjukkal nyomják meg a kezükben tartott gombot, kb. 10-15s-onként. A mérés előtt röviden gyakorolták a megfelelő időtartamú szünetek betartását. Az EEG görbén marker jelölte a gombnyomás kezdetét és végét. A vizsgálati személyek véletlenszerűen jobb vagy bal kézzel kezdték a feladatot. A jobb illetve bal kéz mozgásával kapcsolatos adatokat legalább 40 műtermékmentes EEG szakaszból válogattuk. A vizsgálat nem tartott tovább 45 percnél.

A mozgás időtartamát egy számítógépes program segítségével mértük, a mozgás kezdetét és végét jelölő marker közötti idő automatikus meghatározásával.

Az EEG vizsgálatot Pfurtscheller és da Silva (1999) leírása szerint végeztük. A mérést a betegek esetében az első gyógyszerbevétel után egy órával kezdtük. A felvétel alatt asszisztens ellenőrizte, hogy a mozgások körüli EEG szakaszban van-e szemmozgás műtermék. A skalpelektrodokat a módosított 10-20 rendszernek megfelelően (F3, F1, FZ, F2, F4, FC3, FC1, FCZ, FC2, FC4, C3, C1, CZ, C2, C4; Amerikai EEG Társaság ajánlása, Anonymus 1994) helyeztük fel. Az elektródok impedanciája nem haladta meg az $5k\Omega$ -ot, az időállandó 0,3 s, a felülvágó szűrő 70Hz volt, a referens elektródot az orron helyeztük el. Az EEG elemzéshez a közös átlag referens módszert alkalmaztuk. Az 1. és 6. csatornán accelerometer szignált mértünk, így az 1. és 6. elektródokat nem vontuk be az átlag referens képzésébe. Az FC1 és FC2 elektródok adatait elemeztük, mivel ezek közel helyezkednek el a premotor- és suplementer motoros areákhoz.

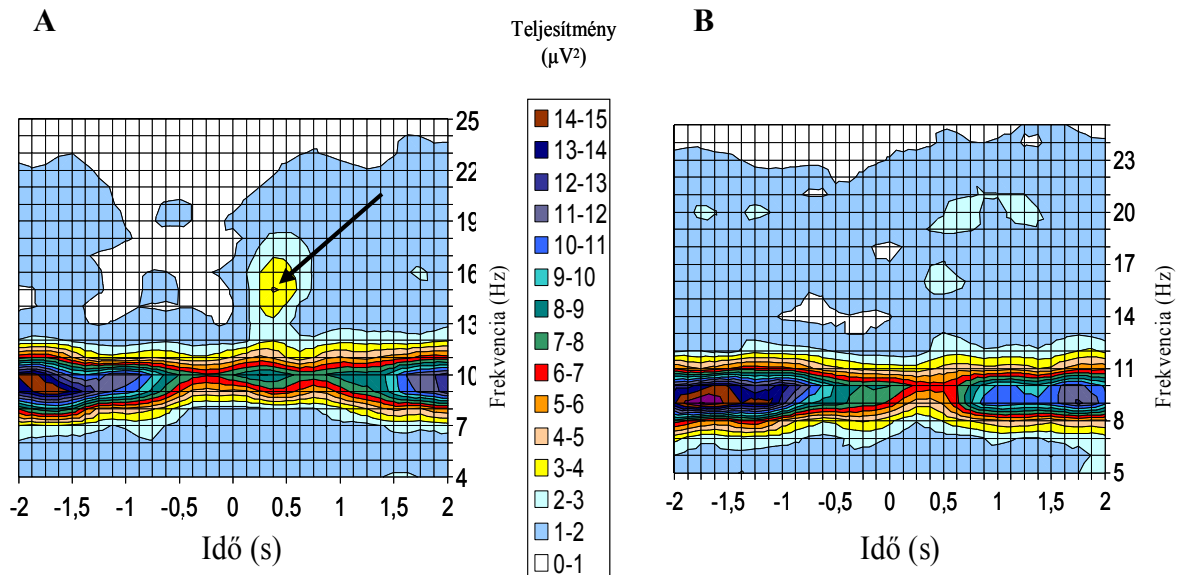
Az EEG-t 128 Hz-es mintavételi frekvenciával digitalizáltuk. A matematikai analízis előtt a műtermékeket tartalmazó szakaszokat eltávolítottuk, összegyűjtöttük a mozgás végéhez viszonyított ± 2 s-os, azaz 4 s időtartamú szakaszokat. Az 1,0-30 Hz frekvenciatartományban Fast-Fourier-Transzformációval (FFT) abszolút teljesítmény értékeket számoltunk 1 s-os analízis intervallumban, Hahn ablakolással. A futó átlagok léptetése 0,125 s volt. A vizsgált negyven EEG szakaszban 1 Hz széles frekvenciasávonként átlagoltuk az abszolút teljesítményt.

A PMBS egyénenként változó, a feladatra specifikus elektrofiziológiai jelenség, amely gyakran csak szűk frekvenciasávban mérhető (Pfurtscheller és Zalaudek 1998, Stancak 2000). A háttér EEG átlagolt teljesítmény spektrumából meghatározott béta csúcshfrekvencia gyakran nem esik egybe a mozgásra reagáló béta frekvenciával, azaz amelyben a PMBS teljesítménye a legnagyobb (movement-reactive beta frequency: MRBF; Pfurtscheller és da Silva 1999, Magnani és mtsai 1998, van Burik és mtsai 1998). Ezért a PMBS vizsgálatánál kiemelt fontosságú a mozgásra legérzékenyebben reagáló egyéni frekvenciaérték kiválasztása. Ezért idő-frekvencia-teljesítmény diagramokat készítettünk minden egyes vizsgálati személy abszolút teljesítmény értékeiből (3. ábra), a mozgás végének ± 2 s-os környezetében. Az idő-frekvencia-teljesítmény diagramok segítségével kizártuk az alpha csúcshfrekvencia első felharmonikus komponensét az analízisből, és meghatároztuk a mozgást követően legnagyobb teljesítmény-növekedést mutató 1 Hz-es béta frekvenciasávot (MRBF). Az

MRBF abszolút teljesítményét százalékos értékekké alakítottuk a következő egyenlet szerint:

$$\text{Teljesítmény}\% = (A-R)/R \times 100,$$

ahol „A” az abszolút béta teljesítmény az adott időpillanatban, „R” a referencia intervallum átlag teljesítménye (Pfurtscheller és Aranibar 1979, Pfurtscheller és da Silva 1999). A referencia intervallum a mozgás végétől számított ± 2 s-os szakasz első másodperce volt. Meghatároztuk a PMBS maximális százalékos értékét (maxPMBS) a kontralaterális és ipszilaterális szenzomotoros kéreg felett, a jobb és a bal kéz mozgása után.

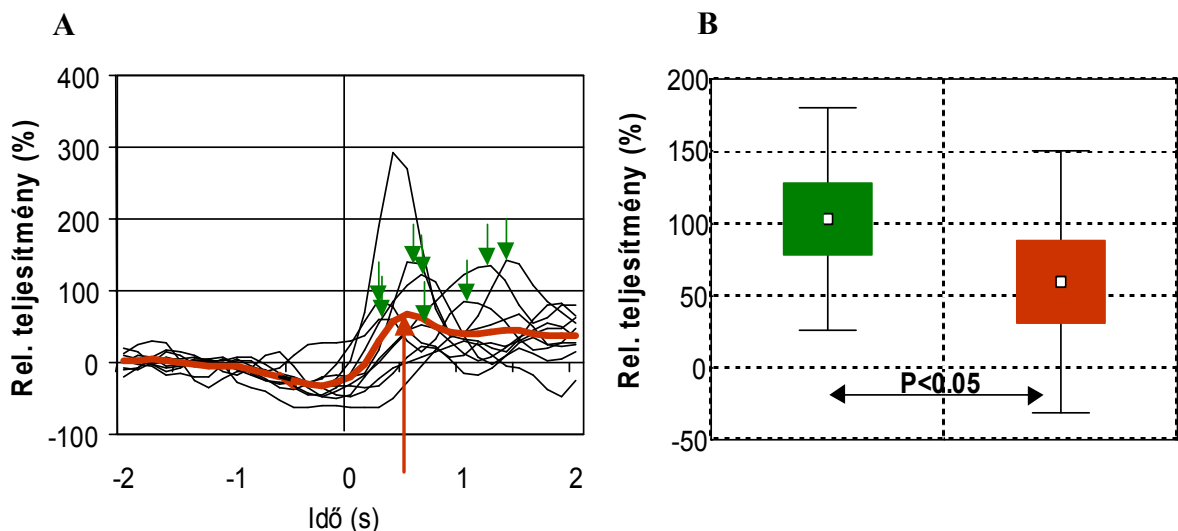


3. ábra. Idő-frekvencia-teljesítmény diagram, a mozgásra reagáló béta frekvencia kiválasztásához. Az abszolút teljesítmény értékeket színek kódolják, az időtengely 0 pontja jelzi a mozgás végét. **A.** A 7. Parkinson-kóros beteg a nem remegő (bal) kezét mozgatja. Az ábra a mozgással ellentétes oldali FC2 elektród adatait mutatja. A mozgás vége után 400ms-mal körülírt teljesítményemelkedés, vagyis PMBS figyelhető meg 15Hz-en, melyet az ábrán nyíl jelöl. **B.** Ugyanaz a beteg a remegő (jobb) kezét mozgatja. A mozgással ellentétes oldali FC1 elektród adatai. A mozgás vége után nincs PMBS.

A maxPMBS mozgás végéhez viszonyított latenciája nagy egyéni különbségeket mutat, 300-1500ms között változik. Ha az egyes vizsgálati személyek százalékos teljesítmény idősorait összeátlagoljuk (összesített átlag, grand-average), akkor a változó latencia miatt a maxPMBS átlag kisebb lesz, ami az élettani reakció mértékét eltorzítja (4. ábra). Ezért a vizsgált elektródokon mért PMBS adatokat külön-külön analizáltuk minden vizsgálati személynél mind a jobb mind pedig a bal kéz mozgásakor. A 40-szer ismételt gombnyomások alatt felvett EEG szakaszok abszolút teljesítmény értékeit összeátlagoltuk, az átlagolt sort százalékos értékekké alakítottuk, így kaptuk az

individuális százalékos teljesítménysorokat. Ezekből a sorokból határoztuk meg az egyéni maxPMBS értékeket, melyekkel elvégeztük a statisztikai analízist. Az így kapott adatok alkalmasabbak a finom interhemispherialis különbségek kimutatására, mint az összesített átlag, mivel figyelmen kívül hagyható a PMBS egyéni latencia variabilitása.

Statisztikai analízissel összehasonlítottuk az MRBF, a maxPMBS értékeket és a mozgás időtartamát a kontroll csoportban, és a jobb ill. bal oldali tremor domináns PK alcsoportokban. Az időtartam adatokhoz az ismételt vizsgálatokhoz alkalmazott kétszemponos ANOVA (analysis of variance) tesztet használtuk. A vizsgált faktorok a következők voltak: CSOPORT (kontroll: K, bal kéz tremor: BT, jobb kéz tremor: JT), OLDAL (a mozgás oldala, jobb kéz vagy bal kéz). Az MRBF és a maxPMBS adatokat háromszemponos ANOVA-val elemeztük. A vizsgált csoportok közötti faktor: a CSOPORT vagy ALCSOPORT (bal kéz tremor, jobb kéz tremor) volt. A személyen belüli faktorok: OLDAL vagy KÉZ (a remegő és a nem remegő kéz mozgása) és a FÉLTEKE (ipszi- vagy kontralaterális a mozgáshoz képest) voltak. Post-hoc összehasonlításokat a Newman-Keuls tesztel végeztünk.



4. ábra. A maximum PMBS értékek átlagolása. **A.** A 10 Parkinson-kóros beteg MRBF százalékos teljesítménygörbéje, melyet a nem remegő kéz mozgásakor a kontralaterális oldalon mértünk. A százalékos teljesítménygörbét vékony vonal jelöli. A 10 egyéni görbe átlagolásából származó összesített átlag-PMBS görbét piros vonal jelzi. Az individuális görbéken a maxPMBS (zöld nyilak) a mozgás végéhez képest különböző latenciával jelentkezik minden esemény után. **B.** Az egyéni maxPMBS értékek átlaga ($103,2 \pm 77,45\%$, zöld négyzet) szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$), mint az összesített átlag maxPMBS% ($59,5 \pm 90,92\%$, piros négyzet).

Eredmények

A mozgásra reagáló béta frekvencia

A MRBF jelentős interindividuális különbségeket mutatott, 15-21 Hz között változott. Az MRBF értékei nem különböztek a kontroll- és betegcsoportokban, az értékeket a mozgás és a mérés oldala sem befolyásolta (4. táblázat).

4. táblázat. A mozgásra reagáló béta frekvencia a kontroll és PK betegcsoportokban

Kontroll csoport					PK beteg csoport					ANOVA eredmények	
No./ Kor (év)/ Nem	FC1		FC2		No./ Kor (év)/ Nem	FC1		FC2		CSOPORT	F _{2,15} =1,191 ; p=0,33
	Bal	Jobb	Bal	Jobb		Bal	Jobb	Bal	Jobb		
1./74/N	19	19	19	18	1./68/N	17	17	17	17	FÉLTEKE	F _{1,15} =0,23; p=0,72
2./51/N	15	15	15	15	2./66/F	16	16	16	17		
3./59/F	19	19	21	18	3./79/F	21	21	20	21	OLDAL	F _{1,15} =1,21; p=0,28
4./58/F	19	19	18	19	4./50/F	20	20	20	19		
5./57/F	18	17	17	17	5./76/F	19	20	20	21	OLDAL× FÉLTEKE	F _{1,15} =2,5; p=0,13
6./49/N	16	16	15	15	6./65/N	15	15	20	17		
7./67/N	17	18	16	17	7./47/N	16	16	17	16	CSOPORT× OLDAL	F _{2,15} =0,2; p=0,82
8./74/F	18	19	19	19	8./71/N	20	19	17	18		
					9./41/N	20	20	20	18	CSOPORT× OLDAL× FÉLTEKE	F _{2,15} =0,64; p=0,54
					10./46/F	20	20	19	16		
átlag ± SD	17,6 ±1,50	17,7 ±1,58	17,5 ±2,13	17,2 ±1,58		18,4 ±2,17	18,4 ±2,17	18,6 ±1,64	18,0 ±1,82		

B: bal kéz, J: jobb kéz

A mozgás időtartama

A vizsgálati személyek nem kondicionált mozgást végeztek a jobb és a bal kezükkel. A kétszemponos ANOVA tesztben a CSOPORT és OLDAL faktorok hatása, és ezek interakciója (CSOPORT x OLDAL) szignifikáns volt. A mozgás időtartama mindkét PK alcsoportban hosszabb volt, mint a kontroll csoportban (BT x K: p=0,028; JT x K: p=0,035), de a két PK alcsoportban nem különbözött szignifikánsan (BT x JT: p=0,564). Az OLDAL faktor hatása szignifikáns volt, mivel a BT csoportban a bal kéz mozgása hosszabb ideig tartott, mint a jobb kéz mozgása (p=0.005). A jobb és a bal kéz mozgásának ideje nem különbözött a JT (p=0,159) és kontroll csoportban (p=0,68). A leghosszabb ideig a BT betegek bal kézzel végzett gombnyomása tartott (5. táblázat).

5. táblázat. A jobb és bal kéz mozgásának időtartama a K csoportban és a JT, BT alcsoportokban; ANOVA eredmények

CSOPORT	A mozgás időtartama (átlag±SD)		ANOVA eredmények	
	A bal kéz mozgása (B)	A jobb kéz mozgása (J)		
BT	0,65± 0,191	0,48±0,107	CSOPORT	$F_{2,15}= 5,83; p=0,013$
			BT × K	$p=0,028$
JT	0,55± 0,175	0,49± 0,160	JT × K	$p=0,035$
			BT × JT	$p=0,564$
K	0,36±0,079	0,34± 0,099	OLDAL	$F_{1,15}=11,92; p=0,003$
			CSOPORT × OLDAL	$F_{2,15}=4,27; p=0,033$
			K: B × J	$p=0,68$
			BT: B × J	$p=0,005$
			JT: B × J	$p=0,159$

A referencia szakasz vizsgálata

Háromszempontos ANOVA-val (CSOPORT×OLDAL×FÉLTEKE) hasonlítottuk össze a referencia intervallum átlagolt abszolút teljesítményét. A faktorok hatása, és interakciójuk nem volt szignifikáns. Ez az eredmény kizárja, hogy a referencia szakasz befolyásolta a maxPMBS változását.

Mozgás utáni béta szinkronizáció

Háromszempontos ANOVA-t alkalmaztunk a maxPMBS kvantitatív különbségeinek kimutatására a jobb és bal kéz mozgása után, a mozgással kontra- és ipszilaterális oldalon, a kontroll csoportban és a két PK alcsoportban (6. táblázat, 5A ábra).

6. táblázat. A maxPMBS értékek a PK alcsoportokban és a kontroll csoportban a jobb és a bal kéz mozgása után.

CSOPORT	A maxPMBS a bal kéz mozgása után (átlag±SD%)		A maxPMBS a jobb kéz mozgása után (átlag±SD%)	
	Ipszilaterális	Kontralaterális	Ipszilaterális	Kontralaterális
Bal tremor	44,26±36,310	40,86±42,910	80,77±36,553	82,28±42,820
Jobb tremor	75,41±47,685	134,60 ±112,913	64,44±62,697	39,41±37,352
Kontroll	83,98±25,183	92,15±23,431	78,27±66,440	108,16±68,207

A vizsgált faktor a CSOPORT volt, a személyen belüli faktorok pedig az OLDAL és FÉLTEKE. Szignifikáns hatása csak a FÉLTEKE faktornak volt ($F_{1,15}=5,070$; $p=0,039$): a mozgással ellentétes oldalon nagyobb volt a maxPMBS (7. táblázat).

7. táblázat. MaxPMBS adatok a jobb és a bal kéz mozgása után, ANOVA eredmények.

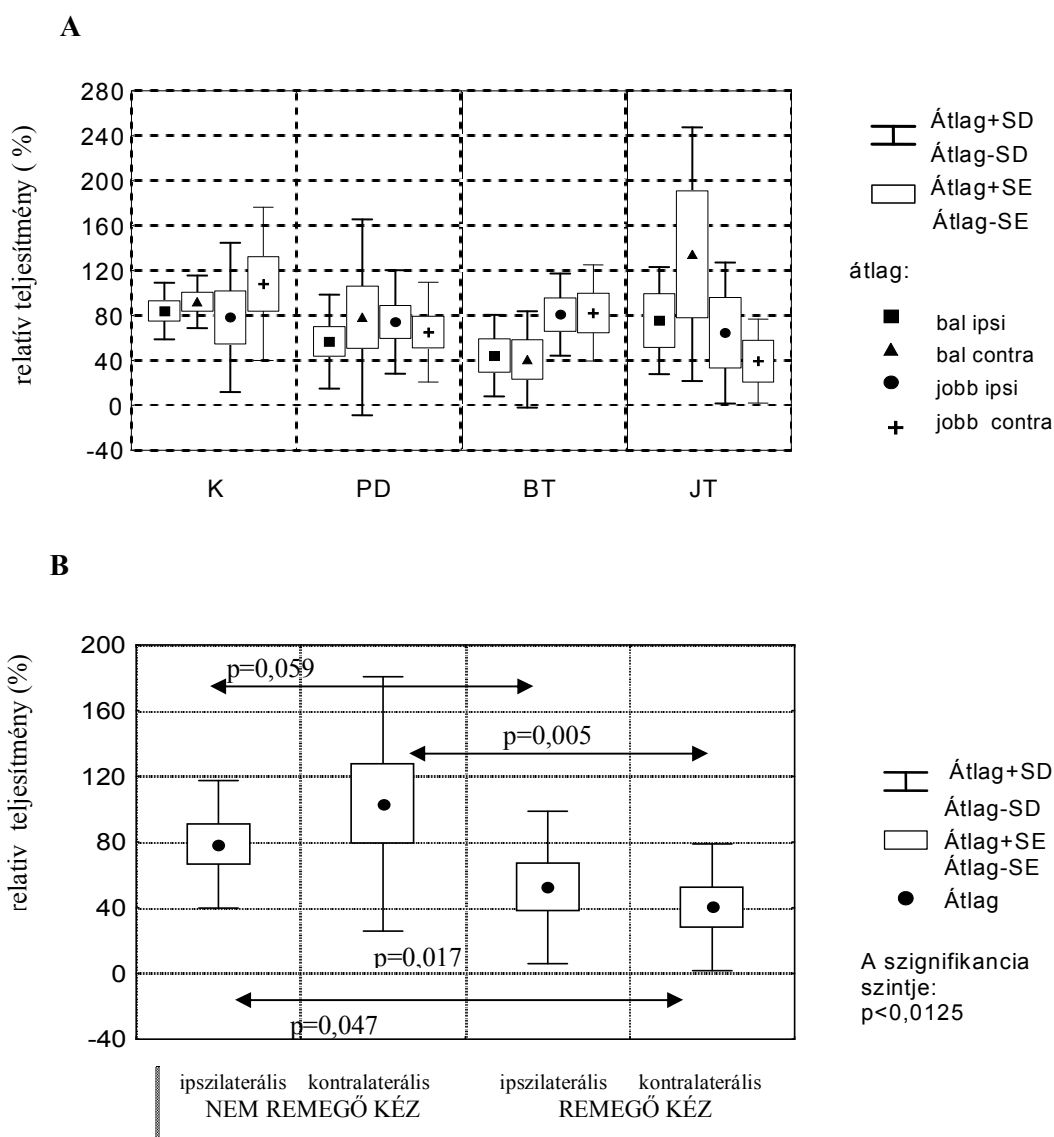
Faktorhatások és interakciók a K és PK csoportokban		Faktorhatások és interakciók a PK alcsoportokban		Faktorhatások és interakciók a kontroll csoportban	
CSOPORT	$F_{2,15}=1,02$ 5 $p=0,382$	ALCSOPORT	$F_{1,8}=0,351$ $p=0,570$	OLDAL	$F_{1,7}=0,033$ $p=0,861$
OLDAL	$F_{1,15}=0,03$ 7 $p=0,848$	OLDAL	$F_{1,8}=0,256$ $p=0,625$	FÉLTEKE	$F_{1,7}=16,59$ $p=0,004$
FÉLTEKE	$F_{1,15}=5,07$ 0 $p=0,039$	FÉLTEKE	$F_{1,8}=0,903$ $p=0,370$	OLDAL \times FÉLTEKE	$F_{1,7}=2,122$ $p=0,188$
CSOPORT \times OLDAL	$F_{2,15}=2,58$ 0 $p=0,109$	ALCSOPORT \times OLDAL	$F_{1,8}=10,91$ $p=0,011$		
CSOPORT \times FÉLTEKE	$F_{2,15}=1,67$ 1 $p=0,221$	ALCSOPORT \times FÉLTEKE	$F_{1,8}=1,128$ $p=0,319$		
OLDAL \times FÉLTEKE	$F_{1,15}=1,39$ 6 $p=0,255$	OLDAL \times FÉLTEKE	$F_{1,8}=2,264$ $p=0,171$		
CSOPORT \times OLDAL \times FÉLTEKE	$F_{2,15}=3,57$ 0 $p=0,054$	ALCSOPORT \times OLDAL \times FÉLTEKE	$F_{1,8}=2,861$ $p=0,129$		

Mivel a három faktor interakciója nem volt szignifikáns (CSOPORT \times OLDAL \times FÉLTEKE: $F_{2,15}=3,570$; $p=0,054$), külön statisztikai elemzést végeztünk a kontroll- és PK csoportban. A kontroll csoportban kétszemponos ANOVA-val elemeztük az OLDAL és FÉLTEKE faktorok hatását. A FÉLTEKE hatása szignifikáns volt ($F_{1,7}=16,59$; $p=0,004$), a mozgással ellentétes oldalon nagyobb volt a maxPMBS. A PK betegcsoportban háromszemponos ANOVA szignifikáns ALCSOPORT \times OLDAL kölcsönhatást mutatott ki ($F_{1,8}=10,91$; $p=0,011$). Ennek további vizsgálatára a maxPMBS értékeket a remegő, illetve a nem remegő kéz mozgása szerint csoportosítottuk. A KÉZ és FÉLTEKE hatását elemeztük (8. táblázat, 5B ábra).

A KÉZ faktor hatása szignifikáns volt ($F_{1,9}=11,63$; $p=0,007$), a maxPMBS kisebb volt a remegő kéz mozgása után a mozgással ellenkező oldalon ($p=0,005$), a mozgással azonos oldalon nem különbözött a két kéz mozgása után ($p=0,059$, a szignifikancia szintje: $p<0,0125$ volt).

8. táblázat. A maxPMBS a PK betegcsoportban a remegő és nem remegő kéz mozgása után.

	MaxPMBS (átlag%± SD)		ANOVA eredmények		Post-hoc összehasonlítások	
	Ipszi	Kontra	KÉZ	$F_{1,9}=11,63$ $p=0,007$	NRK ipszi× RK ipszi	$p=0,059$
A nem remegő kéz mozgása (NRK)	78,62 ±38,832	103,21 ±77,450	FÉLTEKE	$F_{1,9}=0,56$ $p=0,473$	NRK ipszi× RK kontra	$p=0,047$
A remegő kéz mozgása (RK)	52,34 ±46,381	40,28 ±38,581	KÉZ × FÉLTEKE	$F_{1,9}=1,765$ $p=0,216$	NRK kontra× RK ipszi	$p=0,017$



5. ábra. A. Átlagolt maxPMBS a K (n=8), PK (n=10) csoportokban, és a BT (n=6) és JT (n=4) alcsoportokban a mozgáshoz viszonyított ipszi-és kontralaterális oldalon, a bal (■ bal ipsi, ▲ bal kontra) és jobb kéz (● jobb ipsi, +jobb kontra) mozgása után. B. Átlagolt maxPMBS% a PK betegcsoportban a remegő és nem remegő kéz mozgása után, a mozgással ipszi- és kontralaterális oldalon.

Megbeszélés

Pfurtscheller és munkatársai (1998) Parkinson-betegségben kisebb PMBS-t találtak a kontroll csoport értékeihez viszonyítva, függetlenül a mozgás oldalától, az elektródok helyzetétől és a mozgás időtartamától. A kontroll csoporttól eltérően a Parkinson-betegeknél a mozgással ellentétes oldalon mért PMBS nem volt magasabb a nem domináns kéz mozgása után, mint a domináns kéz mozgása után. A megfigyelést azzal magyarázták, hogy Parkinson-betegségben korábban jelentkezik a szubdomináns félteke működészavara.

A fentiekben részletezett kísérletünkben tremor domináns Parkinson-betegeket vizsgáltunk, akiknek egyoldali tünetei voltak. Ebben a csoportban a PMBS nagysága nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoport értékeitől. Az egészségesek esetében a mozgással ellentétes oldalon mért PMBS nagyobb volt, függetlenül a mozgás oldalától. A PK csoportban a PMBS kontralaterális dominanciáját csak a jobb oldali tremor csoportban tapasztaltuk, a nem remegő (bal) kéz mozgása után. A PK csoportban a remegő kéz mozgása után a mozgáshoz képest a kontralaterális és az ipszilaterális oldalon is kisebb volt a PMBS, mint a nem remegő kéz mozgása után. Eredményeink részben különböznek a Pfurtscheller és munkatársai (1998) által publikált eredményektől. Ennek oka az lehet, hogy az általuk végzett vizsgálatban a betegeket nem a Parkinson-kór három klinikai alcsoportja szerint válogatták, illetve a domináns és szubdomináns félteke működését elemezték, és nem vették figyelembe a vezető tünetek Parkinson-betegségre jellemző aszimmetriáját.

A PMBS generálásának pontos mechanizmusa nem tisztázott, a vizsgálatok az agykérgi generátorok elsődleges szerepére utalnak (Pfurtscheller és mtsai 1997b, Chen és mtsai 2001, Filippi és mtsai 2001). A betegségben érintett kéregterületek kórosan fokozott aktivitása okozhatja a mozgás után kialakuló szünetelő állapot (idling state) zavarát, melyet az EEG-n a csökkent PMBS jelez.

A vizsgálatunkban kimutattuk, hogy unilaterális tremor-domináns Parkinson-kóros betegekben a remegő kéz mozgása után szignifikánsan kisebb a PMBS a kontralaterális oldalon, mint a nem remegő kéz mozgása után. Ugyanazon kéregterület vizsgálatakor, ha ez a remegő kéz mozgásához képest kontralaterális oldal volt, a PMBS kisebb volt; amikor a nem remegő kéz mozgásához képest ipszilaterális oldal volt, akkor nagyobb PMBS-t mértünk.

Az eredmények megerősítik a feltételezést, miszerint több PMBS generátor létezik, továbbá arra utalnak, hogy a tremorral kapcsolatban álló subcortico-corticalis összeköttetések befolyásolják a PMBS-t generáló neuronhálózatának működését.

Egészségesek korábbi vizsgálatában a nem-domináns kéz mozgása után a kontralaterális oldalon volt legnagyobb a PMBS (Stancak és Pfurtscheller 1996a, Stancak és Pfurtscheller 1997). Jelen vizsgálatunkban nem találtunk különbséget a kontroll csoportban a jobb és bal kéz mozgását követő PMBS értékei között a kontra- és ipszilaterális félteke fölött. Az eltérő eredményeket a módszerek különbözősége okozhatja: 1. A PMBS-t korábban fiatal kontroll csoportban vizsgálták, a jelen vizsgálatban a kontroll csoport átlagéletkora $61,1 \pm 9,61$ év volt. Ismert, hogy a PMBS paraméterei különböznek a fiatal és idősebb populációban (Neuper és Pfurtscheller 1999). 2. Pfurtscheller és munkatársai eltérő módszert használtak a mozgásra reagáló béta frekvenciasáv kiválasztására, ennek a szélessége is eltérő volt (Pfurtscheller és mtsai 1998). 3. Az elektródok lokalizációja a két vizsgálatban nem egyezett.

Parkinson-kórban a mozgás időtartamával egyszerűen mérhető a bradykinesia (Warabi és mtsai 1986, Castillo és mtsai 2000). Vizsgálatunkban a mozgás időtartama szignifikánsan hosszabb volt a PK, mint a kontroll csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a jobb illetve a bal kézzel végzett gombnyomás időtartama között a kontroll csoportban és a jobb kéz tremor alcsoportban. A bal kéz tremor alcsoportban a bal kéz mozgása hosszabb ideig tartott, mint a jobb kéz mozgása. Ezek alapján a PMBS aszimmetrikus csökkenését unilaterális tremor domináns Parkinson-kórban nem a mozgás megnyúlt időtartama, hanem maga a tremor okozza.

Vizsgálatunk eredményei azt igazolják, hogy a két féltekében a PMBS generálása egymástól független neuronhálózatokon keresztül történik. Megállapíthatjuk továbbá, hogy ezek a működési egységek Parkinson-kórban kapcsolatban állnak a tremort létrehozó neuronrendszerekkel.

A mozgással összefüggő béta ERD/ERS összehasonlító vizsgálata esszenciális tremorban és Parkinson-kórban

Kérdésfelvetés

Az esszenciális tremor centrális generátorköre nem pontosan ismert, a motoros kéreg szerepéről az ET generálásában eltérő vizsgálati eredmények születtek (Hellwig és mtsai 2001, Halliday és mtsai 2000).

Munkánkban a mozgással összefüggő béta ERD és a PMBS teljesítményét és latenciáját vizsgáltuk ET-ban és Parkinson-kórban. Célunk az volt, hogy elemezzük a tremor generátorok működési különbségét, valamint vizsgáljuk a mozgástól függő béta deszinkronizációt és szinkronizációt a két betegségben. A mozgástól függő EEG béta teljesítményváltozásokat ET-ban korábban nem írták le.

Módszerek

A vizsgálatokat 10 tremor domináns Parkinson-kóros, 10 esszenciális tremoros és 10 kontroll személynél végeztük el (életkor_{PT}: 59,4±11,69 év, életkor_{ET}: 68,5±11,51 év, életkor_K: 63,3±9,37 év; p=0,19, F_{2,29}=1,75). A PT csoportba tartozó személyek nem vettek részt az előzőekben bemutatott vizsgálatunkban. A betegeket a Movement Disorder Society tremorra vonatkozó konszenzus álláspontja alapján (Deuschl és mtsai 1998), illetve az ET diagnosztikai kritériumai szerint választottuk ki (Elble 2000). A betegség klinikai súlyosságát a Hoehn-Yahr skála illetve a WHIGET skála alapján adtuk meg (Louis és mtsai 1997). A vizsgálat előtt accelerométerrel meghatároztuk a kisebb (T+) és nagyobb (T++) amplitúdójú tremor oldalát. A vizsgálati alanyok koponya CT és MR felvételein nem volt fokális eltérés, az EEG nyugalmi teljesítmény spektruma normális volt. A 9. táblázat mutatja a betegek klinikai adatait és az aktuális gyógyszeres terápiát. A MMS vizsgálat szerint egyik beteg sem volt demens.

A mérések során a vizsgálati alanyok csukott szemmel feküdtek, és egy be/ki gombot kellett saját elhatározásukból a hüvelykujjukkal megnyomniuk, kb. 10-15s-onként. Az alkar extensor és flexor izmai fölé helyezett felszíni EMG elektródokkal regisztráltuk az izomaktivitást.

Az EEG felvétel technikája az előző kísérletben leírtakkal egyező volt (43. oldal). Electro-oculogram segítségével regisztráltuk a szemmozgást a műtermékek eltávolításához.

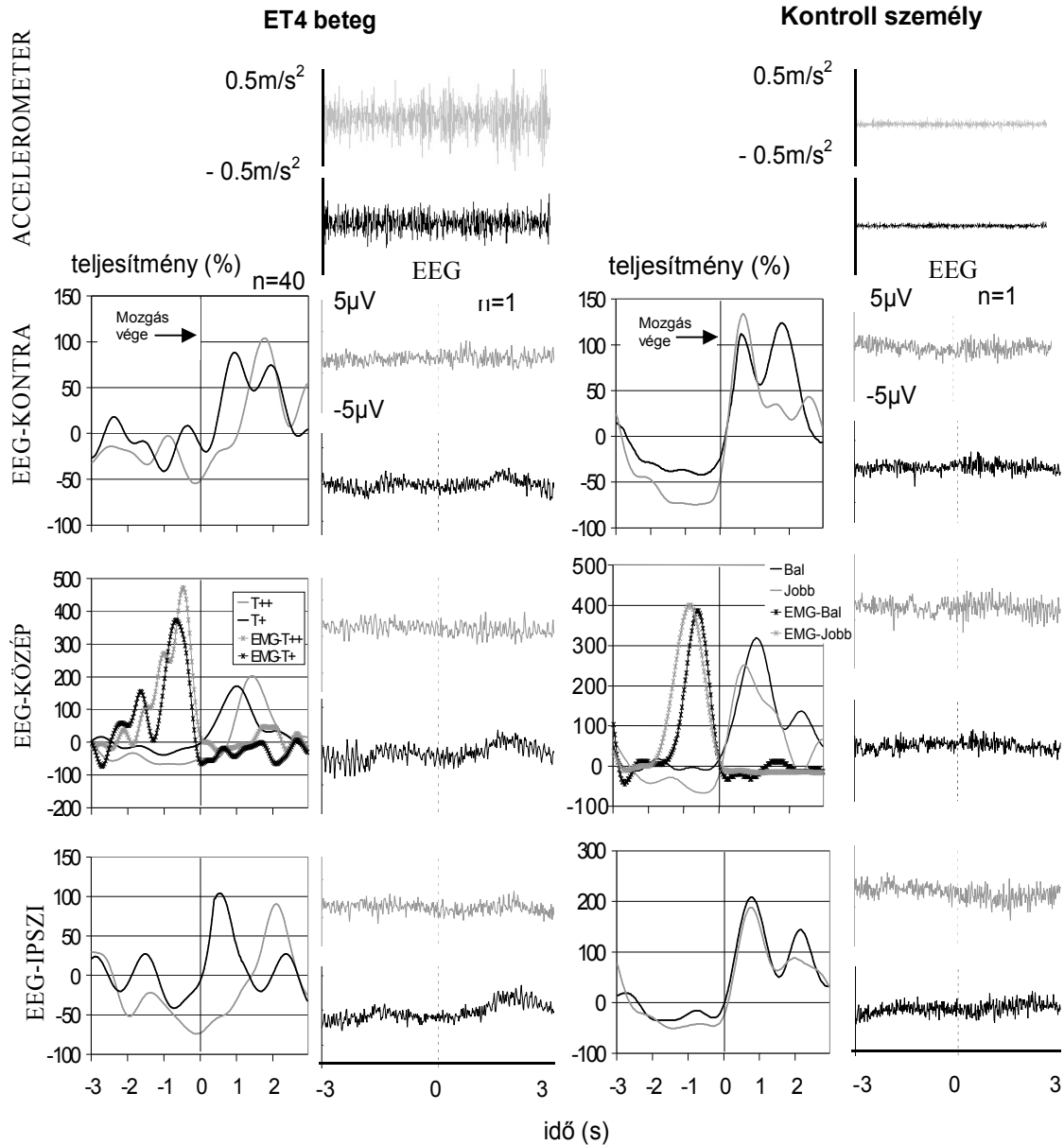
Három elektródon mért EEG-aktivitást elemeztünk: a Cz elektród a supplementer a C4, C3 elektródok a primer motoros régió aktivitásáról referáltak (Labyt és mtsai 2004, Ball és mtsai 1999).

9. táblázat. A betegek klinikai adatai.

No./Életkor (év) (F:férfi, N:nő)	Betegség-tartam (év)	Tremor intenzitás	Gyógyszer/dózis (mg/nap)/tartam (év)	Hoehn-Yahr skála
PT1./65/F	6	J<B	L-dopa/300/3, selegiline/10/3	1,5
PT2./68/N	9	J<B	L-dopa/200/4, amantadine/300/4, selegiline/20/4	2,5
PT3./41/N	3	J<B	Selegiline/10/1	1
PT4./80/F	11	J>B	L-dopa/500/9, selegiline/10/6, biperidin/15/7	2,5
PT5./65/F	10	J>B	L-dopa/400/7, biperidin/15/6, amantadine/200/4	2
PT6./49/F	6	J<B	L-dopa/400/3, selegiline/20/3, procyclidine/15/4	2
PT7./58/F	0,5	J>B	-	1,5
PT8./63/N	2,5	J<B	-	1,5
PT9./45/N	1	J<B	-	1,5
PT10./60/N	2	J<B	-	1
				WHIGET skála
ET1./76/N	0,5	J>B	-	2
ET2./78/F	20	J<B	Propranolol 80/12	3
ET3./75/N	4	J>B	Propranolol 120/0,5	3
ET4./48/N	1,5	J>B	Propranolol 120/1	1
ET5./77/F	4	J>B	-	1
ET6./71/N	20	J>B	Propranolol/80/6, clozapine/50/6	3
ET7./51/F	20	J>B	-	3
ET8./63/F	5	J>B	-	2
ET9./81/N	5	J<B	-	2
ET10./65/N	2	J<B	-	1

Az off-line EEG analízist Brain Vision Analyzer programmal (Brain Products GmbH, Németország) végeztük. A szignált 256 Hz-es mintavételi frekvenciával digitalizáltuk. A műterméket tartalmazó szakaszok eltávolítása után az EEG-vel párhuzamosan regisztrált EMG-n markereket helyeztünk a gombnyomást jelző izomtevékenység végére. Ha az EMG aktivitás nem volt egyértelműen azonosítható, akkor a szakaszt nem értékeltük. Minden vizsgálati személy esetében legalább 40, a mozgás végét jelölő marker körüli $\pm 3s$, tehát 6 s időtartamú EEG szakaszt gyűjtöttünk össze. A mozgásra reagáló béta frekvenciatartományt, az ebben bekövetkező százalékos teljesítményváltozásokat, a béta ERD minimum (minBERD), illetve a PMBS maximum relatív teljesítmény értékeit (maxPMBS) és ezek latenciájának átlagát az előző vizsgálatban leírt elvek alapján határoztuk meg (Tamás és mtsai 2003b). A minBERD

illetve a maxPMBS latenciája a mozgás vége és a minimális illetve maximális béta teljesítmény megjelenése közötti időtartam volt. Mivel a béta ERD a mozgás előkészítése és/vagy kivitelezése közben kezdődik, az ERD latencia értékek negatív számok. A 6. ábra mutatja egy egészséges kontroll személy és egy esszenciális tremorban szenvedő beteg eredeti vizsgálati eredményeit.



6. ábra. Az ET 4 beteg és egy kontroll személy EEG, EMG és accelerometriás adatai. Szürke szín az ET beteg erősebben remegő kezéhez, illetve a kontroll személy jobb kezéhez tartozó adatokat jelöli. Fekete szín mutatja a kevésbé remegő, illetve a bal kéz értékeit. A felső sorban a poszturális accelerometriás görbék láthatók. Az alsó három sorban a bal oldalon 40 mozgás-szakaszhoz tartozó, a mozgásra reagáló frekvenciatarományban regisztrált EEG átlagolt teljesítménygörbéje, míg a jobb oldalon az ehhez tartozó eredeti EEG szignál látható. Az átlagolt EMG teljesítmény, mely pontosan jelzi a gombnyomás végét a középső sor teljesítmény-diagramjában látható (X vonal). Az ET betegnél a PMBS később jelenik meg az erősebben, mint a kevésbé remegő kéz mozgása után, mindhárom elektródon. A kontroll személynél a PMBS latenciája mindkét oldalon mindkét kéz mozgása után egyidőben jelentkezik. (Kontra: a mozgással ellentétes oldali, Ipszi: a mozgással azonos oldali, Közép: a középső elektród lokalizáció).

A statisztikai analízishez háromszempontos ANOVA-t használtunk, a csoportok közötti faktor a CSOPORT (PT, ET, K), a személyen belüli faktor a KÉZ (nagyobb amplitúdójú tremor: T++, kisebb amplitúdójú tremor: T+ a beteg csoportokban; bal (B) és jobb (J) kéz a kontroll csoportban) és az elektród lokalizáció LOK (kontralaterális, ipszilaterális a mozgáshoz képest: C3, C4; középvonal: Cz) voltak. Az alacsony elemszám és a csoportokon belüli specifikus változások miatt külön kétszempontos ANOVA tesztet végeztünk a PT, ET és kontroll csoportokban. A post-hoc összehasonlításokat Newman-Keuls teszttel végeztük. A szignifikancia szintje $p < 0,05$ volt.

Eredmények

A mozgásra reagáló béta frekvencia

Az MRBF medián értékei nem különböztek szignifikánsan a három csoportban ($MRBF_{PT}: 17,8 \pm 2,197 \text{ Hz}$, $MRBF_{ET}: 16,7 \pm 2,086 \text{ Hz}$, $MRBF_K: 18,4 \pm 2,26 \text{ Hz}$, CSOPORT: $p = 0,94$, $F_{2,24} = 0,065$), a tremor súlyossága és az elektród lokalizációja sem befolyásolta az értékeket (KÉZ: $p = 0,88$, $F_{1,27} = 0,023$; LOK: $p = 0,26$, $F_{2,54} = 1,384$).

A referencia szakasz teljesítménye

A referencia szakasz átlagos abszolút teljesítménye (R) nem különbözött a három csoportban ($R_{PT} = 1,32 \pm 1,6033 \mu V^2$, $R_{ET} = 3,3 \pm 6,525 \mu V^2$, $R_K = 1,31 \pm 1,415 \mu V^2$; CSOPORT: $p = 0,435$, $F_{2,27} = 0,857$), a tremor súlyossága az értéket nem befolyásolta (KÉZ: $p = 0,817$, $F_{1,27} = 0,054$). A referencia teljesítmény a középvonalban (közép) szignifikánsan kisebb volt, mint a mozgással kontralaterálisan (kon) és ipszilaterálisan (ipszi) ($R_{kon} = 2,06 \pm 3,99 \mu V^2$, $R_{közép} = 1,58 \pm 3,482 \mu V^2$, $R_{ipszi} = 2,28 \pm 4,294 \mu V^2$; LOK: $p = 0,0003$, $F_{2,54} = 9,562$, $p_{kon-közép} = 0,04$, $p_{kon-ipszi} = 0,34$, $p_{közép-ipszi} = 0,01$).

A béta deszinkronizáció

A háromszempontos ANOVA teszt a minBERD teljesítményének és latenciájának (latBERD) vizsgálatakor nem mutatott ki szignifikáns CSOPORT hatást. A kétszempontos ANOVA vizsgálat egyik csoportban sem mutatta ki a KÉZ és LOK hatását ($minBERD_{PT}: -37,5 \pm 13,1\%$, $minBERD_{ET}: -39,1 \pm 20,1\%$, $minBERD_K: -7,8 \pm 16,7\%$, $latBERD_{PT}: -0,38 \pm 0,5s$, $latBERD_{ET}: -0,6 \pm 0,5s$, $latBERD_K: -0,3 \pm 0,4s$, 10. táblázat).

A mozgás utáni béta szinkronizáció

A maxPMBS a PT csoportban volt a legkisebb, és a kontroll csoportban volt a legnagyobb, de a háromszempontos ANOVA nem mutatott ki szignifikáns CSOPORT hatást (maxPMBS_{PT}: 96,5±65,56%, maxPMBS_{ET}: 118,04±75,56%, maxPMBS_K:148,9±116,5%; 7. ábra, 10. táblázat). A KÉZ faktor hatása szintén nem volt szignifikáns, a maxPMBS azonban a mozgással ellentétes oldalon volt a legmagasabb (maxPMBS_{kont}: 139,8±100,77%, maxPMBS_{közép}: 108,2±80,35%, maxPMBS_{ipszi}:115,4±88,5%).

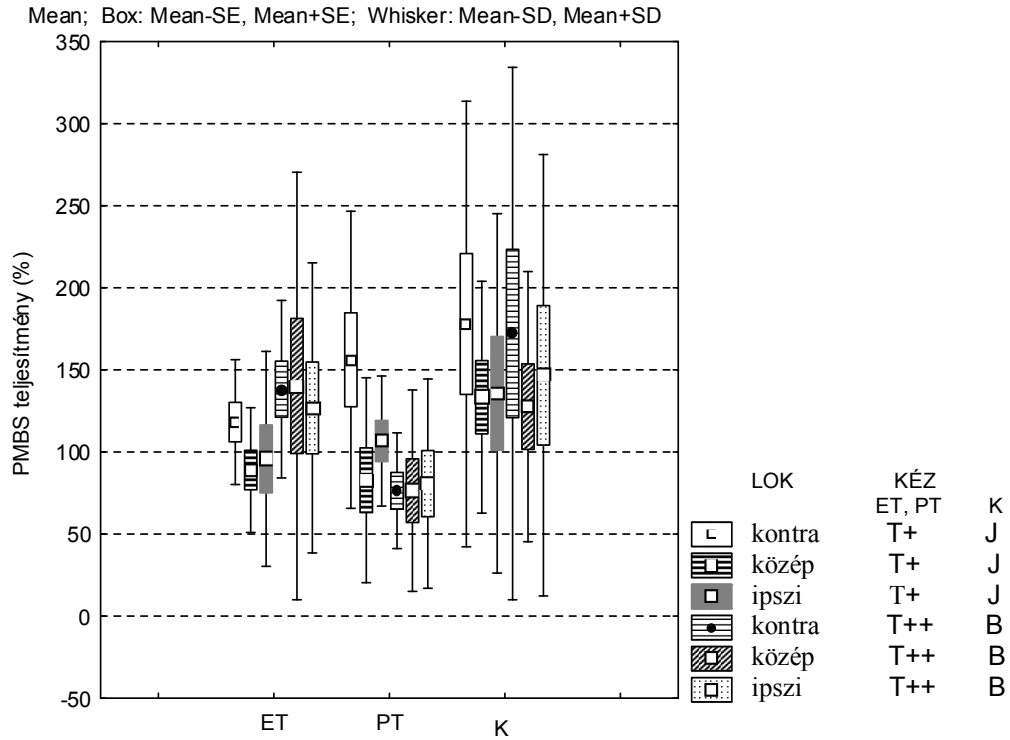
10. táblázat. A béta deszinkronizáció és szinkronizáció paramétereinek statisztikai összehasonlítása Parkinson-kórban, esszenciális tremorban és a kontroll csoportban; ANOVA eredmények.

	Összesített elemzés		PT		ET	K
	Faktor hatás	Post-hoc	Faktor hatás	Post-hoc	Faktor hatás	Faktor hatás
minBERD (%)	CSOPORT: p=0,161 F _{2,27} =1,953 KÉZ: p=0,846 F _{1,27} =0,0381 LOK: p=0,152 F _{2,54} =1,948		KÉZ: p=0,253, F _{1,9} =1,492; LOK: p=0,136, F _{2,18} =2,227		KÉZ: p=0,342, F _{1,9} =1,0066; LOK: p=0,243, F _{2,18} =1,528	KÉZ: p=0,892, F _{1,9} =0,0193; LOK: p=0,81, F _{2,18} =0,212
latBERD (s)	CSOPORT: p=0,07, F _{2,27} =2,87 KÉZ: p=0,287 F _{1,27} =1,178 LOK: p=0,928, F _{2,54} =0,0738		KÉZ: p=0,45, F _{1,9} =0,623; LOK: p=0,927, F _{2,18} =0,075		KÉZ: p=0,516, F _{1,9} =0,456; LOK: p=0,695, F _{2,18} =0,371	KÉZ: p=0,638, F _{1,9} =0,236; LOK: p=0,721, F _{2,18} =0,332
maxPMBS (%)	CSOPORT: p=0,372, F _{2,27} =1,025 KÉZ: p=0,92, F _{1,27} =0,008 LOK: p=0,039, F _{2,54} =3,793	NS	KÉZ: p=0,0028, F _{1,9} =16,56 LOK: p=0,032, F _{2,18} =4,17	NS	KÉZ: p=0,231, F _{1,9} =1,79; LOK: p=0,617, F _{2,18} =0,496	KÉZ: p=0,994, F _{1,9} =0,00006; LOK: p=0,344, F _{2,18} =1,132
latPMBS (s)	CSOPORT: p=0,83, F _{2,27} =0,128; KÉZ: p=0,376, F _{1,27} =0,807 LOK: p=0,011, F _{2,54} =4,86	NS	KÉZ: p=0,191, F _{1,9} =1,99; LOK: p=0,159 F _{2,18} =2,036		KÉZ: p=0,003 F _{1,9} =16,22; LOK: p=0,147, F _{2,18} =2,128	KÉZ: p=0,948, F _{1,9} =0,004; LOK: p=0,119, F _{2,18} =2,399

NS: nem szignifikáns

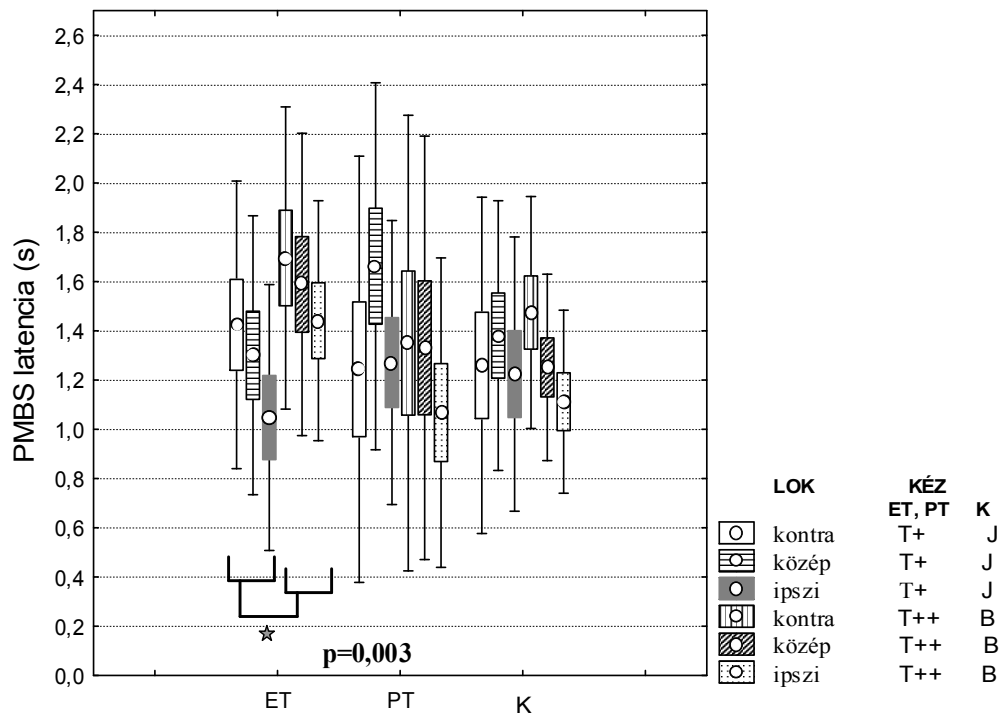
Az ET csoportban a maxPMBS amplitúdója magasabb volt a T++ kéz mozgása után, mint a T+ kéz mozgása után, de a különbség nem volt szignifikáns (maxPMBS_{ET+}=100,98±48,874%, maxPMBS_{ET++}=135,1±92,87%). Az elektródok helye nem volt hatással a maxPMBS teljesítményre (maxPMBS_{kont}_{ET}:128,21±46,638%, maxPMBS_{közép}_{ET}:114,57±96,978%, maxPMBS_{ipszi}_{ET}:111,31±77,333%; 7. ábra).

dc_95_10



7. ábra. A betegek átlagolt maxPMBS teljesítménye a PT, ET és K csoportokban. A PMBS a PT csoportban a legkisebb, különösen az erősebben remegő kéz mozgásának vége után. A PMBS a kevésbé remegő kéz mozgása után hasonló a kontroll PMBS értékekhez. Az ET csoportban a PMBS magasabb a T++ kéz mozgása után, mint a T+ kéz mozgása után. A kontroll csoportban a PMBS nem különbözött a jobb és bal kéz mozgása után, a legmagasabb a mozgással ellentétes oldalon. LOK: elektród lokalizáció J: jobb kéz, B: bal kéz

Mean; Box: Mean-SE, Mean+SE; Whisker: Mean-SD, Mean+SD



8. ábra. A betegek átlagolt maxPMBS latenciája a PT, ET és K csoportokban. A latencia értékek nem különböztek a két kéz mozgása után a PT és K csoportokban. Az ET csoportban a PMBS latenciája minden elektród lokalizációban megnyúlt a T++ kéz mozgása után. LOK: elektród lokalizáció J: jobb kéz, B: bal kéz.

A PT csoportban a maxPMBS szignifikánsan kisebb volt a T++ mozgása után, mint a T+ kéz mozgása után ($\text{maxPMBS}_{\text{PT}+}=115,19\pm 72,13\%$, $\text{maxPMBS}_{\text{PT}++}=77,84\pm 53,10\%$; 7. ábra). Magasabb volt a mozgással ellenkező oldalon, a tremor súlyosságától függetlenül ($\text{maxPMBS}_{\text{kontPT}}: 116,3\pm 78,36\%$, $\text{maxPMBS}_{\text{középtPT}}: 79,6\pm 60,33\%$, $\text{maxPMBS}_{\text{ipsziPT}}: 93,7\pm 53,36\%$). Az egészségesekben a maxPMBS teljesítménye hasonló volt a jobb és bal kéz mozgása után, az értékeket a mérés helye sem befolyásolta ($\text{maxPMBS}_{\text{Kjobb}}=149,02\pm 106,845\%$, $\text{maxPMBS}_{\text{Kbal}}=148,8\pm 127,36\%$).

A PMBS latenciájának vizsgálatokor a háromszempontos ANOVA nem mutatott ki szignifikáns CSOPORT hatást ($\text{latPMBS}_{\text{PT}}: 1,32\pm 0,76\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{ET}}: 1,42\pm 0,58\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{K}}: 1,28\pm 0,51\text{s}$; 8. ábra, 10. táblázat).

A KÉZ faktor hatása sem volt szignifikáns. A mozgás befejezése után a PMBS korábban érte el a maximumát a mozgással azonos, mint az ellenkező oldalon és a középvonalban ($\text{latPMBS}_{\text{kont}}: 1,41\pm 0,7\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{köz}}: 1,42\pm 0,6\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{ipszi}}: 1,19\pm 0,5\text{s}$).

Az ET csoportban a maxPMBS latenciája szignifikánsan hosszabb volt a T++ kéz mozgása után, mint a T+ kéz mozgása után ($\text{latPMBS}_{\text{ET}+}=1,26\pm 0,56\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{ET}++}=1,57\pm 0,56\text{s}$). A PT csoportban a maxPMBS latenciája nem különbözött a T++ és T+ kéz mozgása után ($\text{latPMBS}_{\text{PT}+}=1,4\pm 0,74\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{PT}++}=1,25\pm 0,797\text{s}$; 6. és 8. ábra).

A kontroll csoportban a maxPMBS latenciája szintén nem különbözött a jobb és a bal kéz mozgása után ($\text{latPMBS}_{\text{Kjobb}}=1,29\pm 0,58\text{s}$, $\text{latPMBS}_{\text{Kbal}}=1,28\pm 0,42\text{s}$).

Megbeszélés

A fentiekben leírt kísérletben a tremor súlyossága és a béta ERD/PMBS közötti összefüggést vizsgáltuk ET-ban (Tamás és mtsai 2006a,b). Az eredményeket összehasonlítottuk a Parkinson-kóros betegek, valamint az egészséges kontroll személyek adataival (Tamás és mtsai 2003a, Tamás 2004c). A mozgást megelőző béta ERD minimum teljesítménye és latenciája nem különbözött a három csoportban, a PMBS paraméterei azonban a PT és ET csoportokban is eltértek a kontroll értékektől. Ez arra utal, hogy az ET és PT valószínűleg nincs kapcsolatban a béta ERD generátorkör aktivitásával, és megerősíti, hogy az ERD és ERS eredete és/vagy mechanizmusa különböző (Stancák és Pfurtscheller 1995, Feige és mtsai 1996). Valószínű, hogy a két jelenség a motoros program szervezésében egymástól független funkciót lát el.

A munkánk támogatja korábbi vizsgálatok eredményeit (Pfurtscheller és mtsai 1998b, Szirmai és mtsai 1998b, Labyt és mtsai 2003, Tamás és mtsai 2003a), melyek szerint Parkinson-betegségben csökkent a PMBS a medialis anterior területen és a elsődleges motoros kéregben. A csökkenés a klinikai tünetek oldaltúlsúlyával szoros kapcsolatban áll. Ez a megfigyelés megerősíti, hogy Parkinson-kórban a mozgató kéreg működése ép, egyben valószínűvé teszi, hogy subcortico-corticalis neuronkapcsolatok működészavara befolyásolja a PMBS kialakulását.

Az ET betegcsoportban a PMBS maximális teljesítménye nem különbözött a kontroll értékektől, ami arra utal, hogy a PMBS-t generáló neuronhálózat funkcionális integritása ET-ban megtartott, és valószínűleg nem része a tremorkörnek. Ez a lelet összhangban van a transzkraniális mágneses ingerléssel végzett vizsgálatok eredményével, melyek azt bizonyították, hogy ET-ban a motoros kéreg neuronjainak normális az ingerelhetősége (Romeo és mtsai 1998).

Figyelmet érdemel, hogy a PMBS ET-ban nagyobb volt az erősebben, mint a kevésbé remegő kéz mozgása után (az eltérés nem volt szignifikáns). Ennek oka valószínűleg a megnövekedett izomtömeg, melyet a párhuzamos akaratlagos és akaratlan mozgásprogram aktivál. Hasonló eredményt kapott Pfurtscheller és munkacsoportja (Pfurtscheller és mtsai 1998a) a csukló és ujj mozgásának összehasonlításakor. A csukló mozgásában nagyobb izomtömeg vesz részt, mint az ujj mozgásában, ezért a csukló mozgása után nagyobb volt a PMBS teljesítménye.

Sem a PT sem az ET csoportban nem észleltük, hogy PMBS mozgással ellentétes oldalon magasabb lett volna az erősebben remegő kéz mozgatása után. A PMBS teljesítménye ET-ban növekedett, PT-ban csökkent a mozgással azonos oldalon. Ez arra utal, hogy a betegségben érintett félteke tremorral összefüggő kóros működése befolyásolja az ellenkező oldali PMBS neuronhálózatát működését. Parkinson-betegségben a primer és a supplemeter motoros, illetve a primer motoros és premotor area fokozott együttműködését mutatták ki magneto-encephalographiával (Timmermann és mtsai 2003).

Amíg Parkinson-kórban az erősebben reszkető kéz mozgása után a csökkent PMBS nem késett, ET-ban a PMBS latenciája szignifikánsan hosszabb volt a kifejezettebben remegő kéz mozgatása után. Ezt az okozhatja, hogy az akaratlagos mozgás gátolja a PT-t, de az esetek egy részében felerősíti az ET-t (Elble 2000a, Tamás és mtsai 2004a,b). Az ET felerősödése a mozgás alatt késleltetheti a PMBS-t, mert a párhuzamos akaratlagos és akaratlan mozgásprogram megnöveli az izomaktivitást, és ez a PMBS

latenciájának megnyúlásához vezet (Lutzenberg és mtsai 1994, Stancak és mtsai 1997). Kimutatták továbbá, hogy ET-ban a supplementer motoros kéregben gátolt a proprioceptív információ feldolgozása, a kórosan fokozott információ beáramlás valószínűleg hatással van a mozgás programozására és kivitelezésére (Rossini és mtsai 1989, Restuccia és mtsai 2003). Mivel akaratlagos mozgás alatt a PT gátolt, a jobban remegő kéz mozgása után a PMBS latenciája nem különbözik a másik kéz mozgása után mért értéktől, és a kontrollok értékeitől.

Az összetett mozgásokban a PMBS csak az utolsó részmozgás után jelenik meg (Alegre és mtsai 2004), és nem mérhető elhúzó mozgás alatt sem (Pfurtscheller és mtsai 2002). Kialakulásának feltétele tehát a teljes mozgásprogram befejezése, ami előtt a részmozgások között a PMBS nem alakul ki. Ezt az észlelést saját eredményeink is megerősítik.

Jól ismert tény, hogy PK-ban nemcsak a mozgás tervezése és indítása, hanem a motoros program zárása is károsodott. A betegek olyan egyszerű mozgásokat, mint pl. a járás sem képesek megfelelően befejezni, ennek eredménye a “festinatio”, a járás akarattól független felgyorsulása, amelyet nem képesek megállítani (Nieuwboer és mtsai 2001). A mozgásprogram lezárásának kóros változása lehet felelős a gyors, alternáló mozgások kivitelezésének zavaráért PK-ban (Semjen 1994, Agostino és mtsai 1998). Feltételezhető, hogy a mozgásfeladatok lezárásának zavara miatt, melyet az EEG-n a csökkent PMBS jelöl, a következő mozgás tervezése és elindítása is nehezített. ET-ban, ahol a PMBS normális, a tremor jelenléte módosítja ugyan a mozgás kivitelezését, de sem a mozgás tervezése, sem a befejezése nem károsodott (Elble és mtsai 1994a, Schwartz és mtsai 1999).

Bár a PMBS vizsgálata elsősorban a mozgásszabályozás élettani hátterének megismerésére szolgál, a korábbi és a jelen vizsgálatok eredményei alapján alkalmas lehet a PT és ET elkülönítésére a klinikailag kétséges esetekben.

Az akaratlagos mozgás hatása a tremorra Parkinson-kórban és esszenciális tremorban

Kérdésfelvetés

Klinikai megfigyelések szerint a végtag akaratlagos mozgása gátolja a PT-t (Kamondi és mtsai 1998), de felerősítheti az ET-t. Transzkraniális mágneses stimulációval végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az egyik oldali primer motoros kéregben egy adott izom reprezentációs területének aktiválása egyidejű gátlást fejt ki az ellenoldali homológ kéregterületen. A gátlást feltehetően a corpus callosum (Chen és mtsai 2003, Sohn és mtsai 2003) és/vagy cortico-subcorticalis pályák (Reggia és mtsai 2001, Gerlof és mtsai 1998) közvetítik. A transcallosalis gátlás elsősorban a disztális izmok működésére hat (Arányi és mtsai 1998), ez a két kézzel végzett és féloldali finom, ritmusos mozgások összehangolásában fontos tényező.

A mozgás szabályozásában résztvevő motoros kéregterületek két csoportba szerveződnek. A mozgás tervezésében a magasabb rendű motoros areák játszanak szerepet, mint a supplementer motoros kéreg elülső része (pre-SMA), és a cingularis motoros kéreg elülső része. Az exekutív motoros areák működése a mozgás kivitelezésével függ össze, ezekből indul ki a legtöbb corticospinalis rost. Ebbe a csoportba tartozik a primer motoros kéreg, a supplementer motoros kéreg hátsó része (SMA-proper) és a cingularis motoros kéreg hátsó része. Az utóbbiak azonban a magasabb rendű motoros szabályozásban, pl. a bimanuális koordináció szervezésében is részt vesznek, emiatt a két csoport szigorúan nem különíthető el. Saját elhatárolásból végzett mozgás előtt a magasabb rendű motoros kéregterületek korábban aktiválódnak, mint az exekutív motoros areák (Ball 1999). A supplementer motoros kéreg a mozgás indításában is fontos szerepet játszik, kétoldali károsodása akinetikus állapotot okoz (Liu és mtsai 2002). A basalis ganglionok egyik fő efferens pályája a thalamuson keresztül a SMA-ba irányul (Alexander és Crutcher 1990), Parkinson-betegségben az SMA működése károsodott.

A felhívó szignálra kivitelezett, illetve a saját elhatárolásból végzett mozgás szervezése eltérő corticalis és subcorticalis neuronpályákhoz köthető. A basalis ganglionok és a pre-SMA fontos szerepet játszik a saját elhatárolásból végzett mozgás tervezésében, időzítésében és elindításában (Cunnington és mtsai 2002, Ball és mtsai 1999). A cerebellum, a SMA-proper, a lateralis premotor area és a szenzoros kéreg a

külső stimulus által triggerelt mozgás irányításához járulnak hozzá (van Donkelaar és mtsai 2000).

Munkánkban a tremorral ellenkező oldali kéz felhívó szignálra, valamint saját elhatározásból indított mozgásának a PT és az ET amplitúdójára gyakorolt hatását elemeztük. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy az interhemispheriális gátlás hogyan befolyásolja a tremort, és elemezzük a magasabb rendű motoros kéregterületek szerepét a PT és ET genezisében (Tamás és mtsai 2003b).

Módszerek

Kilenc Parkinson-kóros és 7 esszenciális tremorban szenvedő (életkorPT: $73,7 \pm 3,86$ év; 3 nő, életkorET: $64,4 \pm 8,49$ év; 3 nő; $p=0,368$) beteget vizsgáltunk, akik a korábbi vizsgálatainkban nem vettek részt. A betegek kiválasztása a már korábban leírt szempontok figyelembevételével történt. A PT klinikai vizsgálat alapján hat betegben unilaterális volt, három betegben kétoldali, az ET minden esetben kétoldali volt. Klinikai adataikat, gyógyszeres kezelésüket a 11. táblázat tartalmazza.

11. táblázat. A betegek klinikai adatai.

Beteg/ kor/ nem	Betegség tartama (év)	Tremor oldala	Gyógyszeres kezelés/dózis (mg/nap)/időtartam (év)	Hoehn-Yahr stádium
PT1/56/N	6	J	-	1
PT2/67/F	2	B>J	levodopa/500/1, biperidin/6/1, amantadine/300/1	3
PT3/61/F	1	J	-	1
PT4/79/F	9	J	levodopa/850/5, selegiline/10/5, amantadine/600/5	4
PT5/69/N	4	J>B	-	1,5
PT6/68/N	6	B	selegiline/10/5	1,5
PT7/65/F	1	J	selegiline/10/2	1,5
PT8/49/F	1,5	J	-	1
P T9/66/F	10	J>B	levodopa/750/3, amantadine/300/3, biperidin/6/3, selegiline/10/3	2
				WHIGET skála
ET1/77/N	15	J>B	propranolol/120/8	3
ET2/68/F	30	J>B	propranolol/120/15	3
ET3/71/F	2	B>J	propranolol/120/0,5, clozapine/50/0,5	2
ET4/79/F	20	B>J	propranolol/120/7, clonazepam/1,5/7	3
ET5/75/N	30	B>J	propranolol/120/12, clonazepam/1,5/12	3
ET6/75/F	8	B>J	propranolol/120/1,5	2
ET7/71/N	20	B>J	propranolol/80/6, clozapine/50/6	3

A vizsgálatot fekvő betegeken végeztük. Mindkét kézfejre egydimenziós accelerometert helyeztünk a tremor domináns irányának megfelelően. Megmértük a tremor teljesítményét, és az erősebben remegő kéz tremorát regisztráltuk a tesztek alatt. Felszíni EMG elektródokkal mértük a csukló flexor és extensor izmainak motoros aktivitását. A mozgásfeladatokat a betegek a nem, vagy kevésbé remegő kezükkel (aktív kéz) végezték. A PT mérésekor a fekvő beteg a karját a törzse mellett lazán tartotta, míg az ET-t a csukló poszturális helyzetében regisztráltuk.

A vizsgálat az alábbi teszhelyzetekben történt:

1. Fény (FÉNY): kontroll vizsgálat, melynek során fotostimulátorral erős fényt villantottunk fel, 10-15s időközönként. Mozgást a beteg nem végzett.
2. Fényjelzés után indított mozgás (FM): a betegek azt az utasítást kapták, hogy a 10-15s-ként felvillanó fényjelzés után a lehető leggyorsabban nyomják meg az aktív kezükben tartott be/ki gombot.
3. Saját elhatározásból végrehajtott mozgás (self-paced movement, SPM): a betegek kb. 10s-os időközönként külső felhívó jel nélkül nyomták meg a gombot.

A feladatokat rövid gyakorlás után legalább negyvenszer végezték. A vizsgálat egy beteg esetében nem tartott tovább 60 percnél.

Az accelerometriás és az EMG jelet 1-120Hz-es frekvencia tartományban regisztráltuk. A matematikai elemzés előtt az analóg jeleket vizuálisan ellenőriztük. Eltávolítottuk azokat a szakaszokat, amelyek műterméket és a remegő kéz akaratlagos mozgását vagy fokozott izomtónusát jelző EMG aktivitást tartalmaztak.

Az accelerometer analóg jelét 128 Hz-es mintavételi frekvenciával digitalizáltuk. A fény felvillanását és a gomb megnyomását marker jelezte automatikusan a regisztrátumon. Az eseményt jelző marker körüli ± 2 s-os szakaszokon Fast Fourier-transzformációt végeztünk az 1-30Hz-es frekvencia tartományban (analízis intervallum: 1 s, a futó átlagok léptetése: 125 ms). Minden esetben legalább 40 mintavételi szakaszt átlagoltunk, majd kiszámítottuk az adatok relatív értékeit a már bemutatott képlet szerint (44. oldal). A referencia az inger előtti 2 s-os szakasz első másodperce volt.

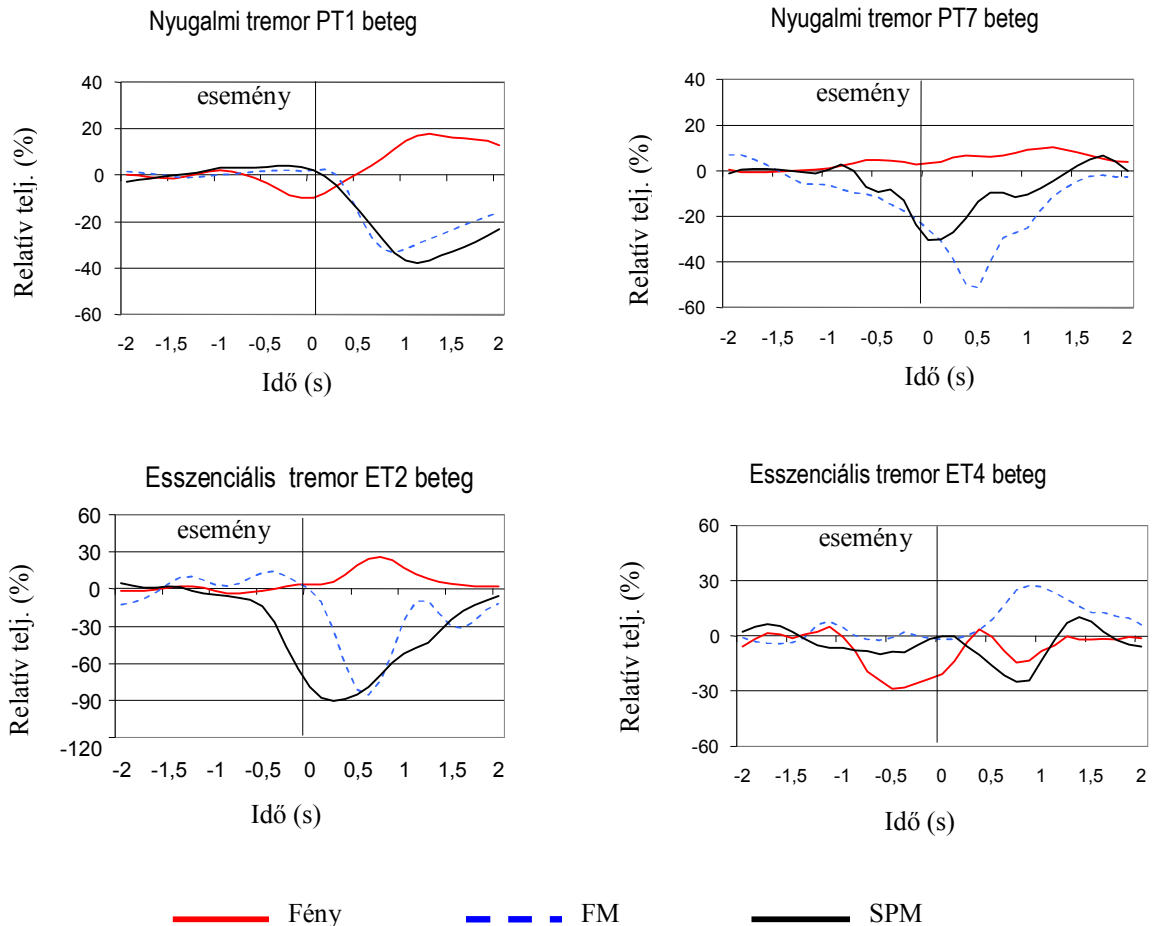
A háromdimenziós idő-frekvencia-teljesítmény térkép segítségével meghatároztuk a tremor csúcshékvenciáját a kiválasztott szakaszokban. A továbbiakban a csúcshékvencia teljesítményváltozásának mértékét és irányát (növekedés vagy csökkenés) vizsgáltuk. A tremor teljesítmény változásának latenciája egy beteg egyes gombnyomásai alatt is különböző volt, ezért a feldolgozásnál nem az összesített átlag módszert alkalmaztuk, hanem minden betegnél, minden feladatban külön

összegegyítettük a maximum (ha a feladat alatt a tremor fokozódott) és a minimum (ha a feladat alatt a tremor csökkent) teljesítmény értékeket, és ezeket átlagoltuk össze.

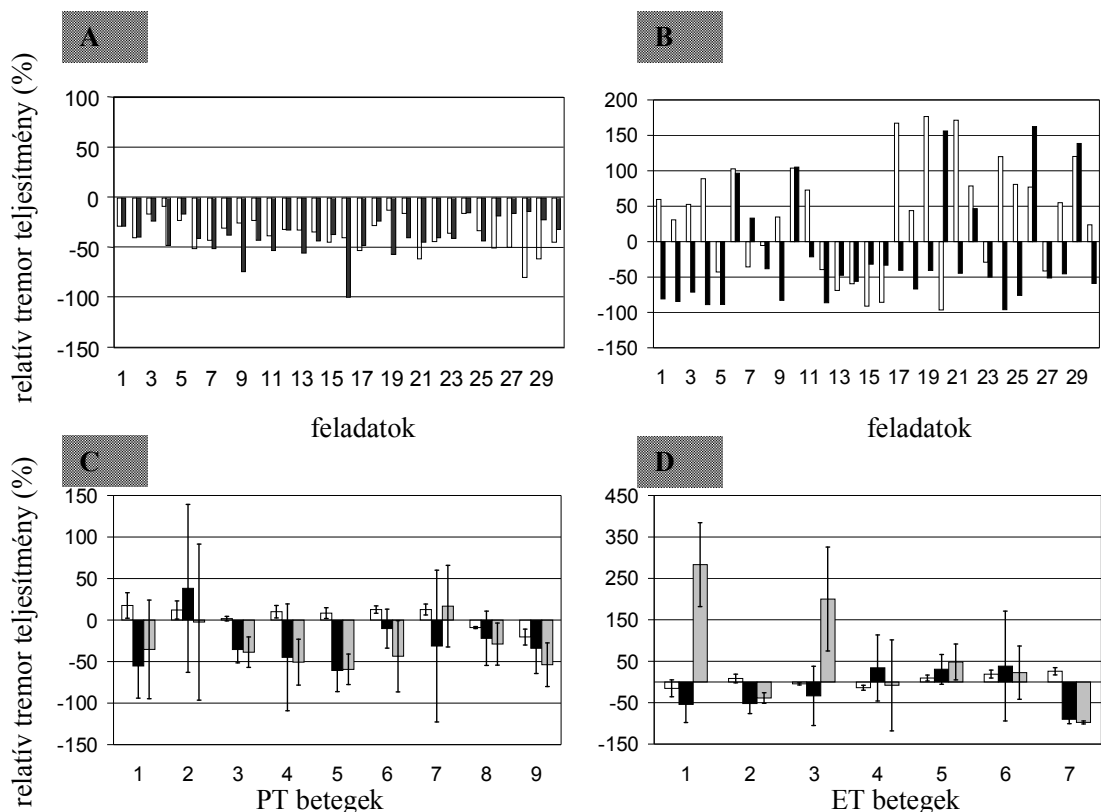
Az adatok értékeléséhez az alábbi statisztikai módszereket használtuk: kétmintás t-próba, varianciaanalízis (ANOVA) ismételt vizsgálatokra, Neumann-Keuls post-hoc teszt, Mann-Whitney teszt, Spearman rang korreláció. A szignifikancia szint: $p < 0,05$.

Eredmények

A tremor csúcsfrekvenciája a Parkinson-kóros és az esszenciális tremoros betegekben egyforma volt (PT: $4.4 \pm 0.53\text{Hz}$, ET: $4.5 \pm 0.53\text{Hz}$). A két csoportban a tremor a mozgás hatására eltérően változott (9. ábra). A tremor teljesítmény intraindividuális variabilitása minimális volt a Parkinson-betegekben (10A ábra, egy beteg eredményei), nagy volt az ET betegekben (10B ábra, egy beteg eredményei).



9. ábra. Parkinson- (PT1, PT7 beteg) és esszenciális tremor (ET2, ET4 beteg) csúcsfrekvencián mért teljesítményváltozásának átlaga ($n=40$) FÉNY, FM és SPM feladatokban. A betegek egyik kezükkel a mozgásfeladatot végzik, mialatt másik kezükön regisztráljuk a tremort. Fényinger hatására a tremor számottevően egyik betegnél sem változott. A kontralaterális kéz mozgása mindkét feladatban gátolta a Parkinson-tremort (PT1, PT7 beteg). Az ET2 betegben mindkét mozgásfeladat gátolta a tremort, azonban az ET4 betegben a fényszignálra kezdett mozgás közben a remegés erősödött, míg a saját elhatározásból indított mozgás során a tremor kissé csökkent.



10. ábra. **A. B.** A tremor teljesítmény változása az egyes mozgások alatt FM (fehér) és SPM (fekete) feladatokban. **A.** PT3 beteg, **B.** ET4 beteg. **C.** Harminc mozgási eseményt követő relatív tremor teljesítmény átlaga PT betegekben, FÉNY (fehér), FM (fekete) és SPM (szürke) feladatokban. **D.** Harminc mozgási eseményt követő relatív tremor teljesítmény átlaga ET betegekben, F (fehér), FM (fekete) és SPM (szürke) feladatokban.
(A diagramok Y tengely skálája különbözik!)

A PT csoportban a két mozgással járó feladatban (összesen 18 mérési adat) 16 esetben (89%) csökkent, és mindössze 2 alkalommal (SPM alatt, PT2 és PT7 beteg, 11%) emelkedett a teljesítmény (10C ábra). Ezzel szemben az ET csoportban a FM feladat 57%-ban, a SPM feladat 43%-ban csökkentette a tremort. Csak két betegben (ET2, ET7) csökkent a tremor mindkét feladatban. Az eltérő irányú változások miatt ET-ban az átlagértékek szórása jóval nagyobb, mint a PT csoportban. A két betegcsoportban ismételt vizsgálatokra alkalmazott ANOVA segítségével összehasonlítottuk a teljesítmény változását a három feladat során (a csoporton belüli faktor volt a FELADAT: 1. FÉNY, 2. FM, 3. SPM).

A referencia intervallum abszolút teljesítménye nem különbözött a három feladatban, egyik csoportban sem (a FELADAT faktor hatása: PT: $F_{2,16}=1.323$, $p=0,294$; ET: $F_{2,12}=1,043$, $p=0,382$).

Parkinson-kórban a tremor teljesítmény változása szignifikánsan különbözött az egyes feladatokban (átlagFÉNY= $5,08 \pm 12,35$, átlagFM= $-28,4 \pm 29,4$, átlagSPM=-

32,85±25,0; ANOVA, $F_{1,8}=23,36$, $p=0,0013$; FELADAT: $F_{2,16}=14,65$, $p=0,0002$). Fényinger hatására a tremor teljesítménye nem változott. A FM és a SPM feladatokban a tremor teljesítmény szignifikánsan lecsökkent az FÉNY-hez viszonyítva ($p_{FÉNY-FM}=0,00054$, $p_{FÉNY-SPM}=0,0006$), míg a FM-ban a SPM feladathoz viszonyítva nem különbözött szignifikánsan ($p_{FM-SPM}=0,583$).

Az esszenciális tremor változása nem különbözött a három feladatban (átlagFÉNY= 4,19±15,97, átlagFM= -18,17±51,528, átlagSPM= 58,58±135,48; ANOVA, $F_{1,6}=0,794$, $p=4,07$; a FELADAT faktor hatása: $F_{2,12}=1,411$, $p=0,281$).

A nagy intra- és interindividuális szórás miatt a két betegcsoport tremor teljesítmény változása egyik feladatban sem különbözött (t-teszt: $p_{FÉNY}=0,90$, $p_{FM}=0,62$, $p_{SPM}=0,065$). A SPM feladat alatt 9-ből 5 Parkinson-beteg tremora 800-1000ms-mal a mozgás kezdete előtt kezdett csökkenni. Két ET beteg (ET2 és ET7, 10D ábra) tremor teljesítménye a PT-hoz hasonlóan mindkét mozgásfeladatban lecsökkent. Ezekben a betegekben SPM feladatban a tremor gátlása szintén 800-1000ms-mal a mozgás előtt kezdődött.

A tremor teljesítményváltozása nem függött össze sem a referencia szakasz abszolút teljesítményével, sem a betegek életkorával, sem a betegség súlyosságával egyik betegcsoportban és egyik feladatban sem.

Megbeszélés

Célunk az volt, hogy a különböző motoros kéregterületek interhemispherialis összeköttetésekének ismeretében (Luppino és mtsai 1993, Liu és mtsai 2002, Rouiller és mtsai 1994) a tremor-genezis kérgi kapcsolatrendszerét vizsgáljuk. Feltételeztük, hogy az ellenkező oldali kéz mozgása a transcallosalis pályákon keresztül befolyásolja a tremort, attól függően, hogy a tremor generátorkörbe hogyan kapcsolódik be az agykéreg (Szirmai és mtsai 1999).

Anatómiai vizsgálatok szerint a SMA mindkét része az ellenoldali homológ kéregből kapja a legtöbb callosalis rostot, a pre-SMA többet, mint az SMA-proper, a primer motoros kéreg kevesebb callosalis összeköttetéssel rendelkezik (Liu és mtsai 2002). A pre-SMA nem, viszont az SMA proper kiterjedt összeköttetésben áll az ipszilaterális elsődleges motoros kéreggel (Luppino és mtsai 1993). Ismert tény, hogy a saját elhatározásból végzett mozgásban a pre-SMA korábban aktiválódik, mint a stimulus által indított mozgásban (Cunnington és mtsai 2002).

Eredményeink arra utalnak, hogy a PT és ET generátorköre különböző kérgi összeköttetésekkel rendelkezik (Tamás és mtsai 2004a). A szomatoszenzoros ill. szomatomotoros rendszertől független szenzoros inger (fényfelvillanás) alkalmazásakor a tremor teljesítménye egyik betegcsoportban sem változik. Fényjelzés után indított, illetve saját elhatározásból végrehajtott akaratlagos mozgás gátolja az ellenkező oldali PT-t, ami arra utal, hogy az akaratlagos mozgást tervező és indító areák és a primer motoros kéreg a tremorgenerátor részét képezik. A PT változása független a betegség stádiumától, ill. a gyógyszeres kezeléstől. Parkinson-betegségben tehát a nyugalmi tremor gátlásából arra lehet következtetni, hogy a tremort ugyanazok a szerkezetek közvetítik a periféria felé, amelyek az összetett bilaterális mozgásokat is szabályozzák. Ezt támasztja alá a megfigyelés, hogy a PT betegek 50%-ában, az SPM feladatban már a mozgás tervezési szakaszában csökken a tremor teljesítménye.

A PT generálásában résztvevő kérgi területek kapcsolatait MEG vizsgálattal cortico-corticalis, cortico-muscularis koherencia értékek alapján állapították meg. Az elsődleges motoros kéreg vizsgálatakor mérték a legnagyobb cerebro-muscularis koherenciát. Ez arra utal, hogy a basalis ganglionok aktivitása a thalamo-corticalis körön keresztül éri el a primer motoros kérget, mely szorosan együttműködik a supplemter motoros és premotor areával. A tremort létrehozó aktivitás a corticospinalis pályán keresztül jut el a gerincvelői motoneuronokhoz. A generátor neuronhálózat része a cerebello-thalamo-corticalis kör. A hátsó parietalis asszociációs szenzoros kéreg a tremorral kapcsolatos proprioceptív visszajelzés miatt aktiválódik, működése kevésbé kapcsolódik az elsődleges motoros kéreg működéséhez (Timmermann és mtsai 2003).

Az ET teljesítménye 7-ből 2 betegben a mozgás hatására lecsökkent, további 2 betegben felerősödött, 3 betegben pedig a változás iránya a két mozgásfeladatban ellentétes volt. ET-ban a mozgás alatti tremor teljesítmény változás nagy intra- és interindividuális szórását valószínűleg az magyarázza, hogy az ET-t több oszcillátor sztochasztikus kölcsönhatása hozza létre.

Eredményeink megerősítik a más módszerekkel szerzett tapasztalatokat, melyek szerint a motoros kérgen áthaladó neuronkörök a Parkinson-kórban kialakuló tremor generálásában nagyobb szerepet játszanak, mint ET-ban. A mozgásfeladatokban bekövetkező eltérő jellegű tremorteljesítmény változás alapján feltételezzük, hogy az ET nem önálló entitás (Elble 2000a), ugyanazt a klinikai képet eltérő szerkezetek működészavara is létrehozhatja.

A komplex tremorometria alapfogalmi és módszerei

A következőkben először azokat a komplex tremorometriában használatos módszertani fogalmakat tekintem át, melyek ismerete szükséges a vizsgálati eredmények értékeléséhez (Farkas és mtsai 2006a). Ezt követően röviden összefoglalom a vizsgálati személyekkel és statisztikai módszerekkel kapcsolatos adatokat, melyek valamennyi klinikai tremorometriás vizsgálat során változatlanok voltak. Ezt követi az egyes vizsgálatok részletes ismertetése az abban alkalmazott speciális módszertani szempontok kiemelésével.

Vizsgálataink során a tremort, és a mozgásteljesítményt a Tremor-Balance-Coordination Test System (CATSYS 2000 verzió, Danish Product Development Ltd., Snekkersten, Dánia) számítógépes tesztrendszerrel mértük.

A módszert a koppenhágai egyetem foglalkozás-egészségügyi klinikáján fejlesztették ki 1986-ban. A rendszert Despres és munkatársai standardizálták egészséges populáción 2000-ben (Despres és mtsai 2000). Ma már a világ számos laboratóriumában használják a tremor és a motoros teljesítmény vizsgálatára különböző idegrendszeri betegségekben (Danish Produkt Development Ltd. 2000, Netterstrom és mtsai 1996, Orsnes és mtsai 1998, Carta és mtsai 2002, Nadeau és mtsai 2003, Aguilar és mtsai 2008, Kovács és mtsai 2009, Juncos és mtsai 2011).

A tesztcsomag több, a vizsgált személy számára nem megterhelő, könnyen reprodukálható mérésből áll, amely magában foglalja a tremor, a tartási instabilitás, a kéz- és ujjmozgások, valamint a reakcióidő vizsgálatát. Az egyes vizsgálatok paraméterei, illetve a tesztorozatban szereplő mérések a vizsgáló igénye szerint változtathatók. A vizsgálat a választott mérésektől függően kb. 30 percig tart.

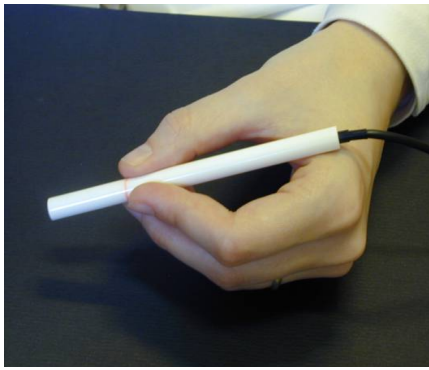
A tremor regisztrálása

A tremort a 11. számú ábrán látható un. tremor-toll segítségével regisztráltuk, melynek szabad végében egy kétdimenziós mikro-accelerométer található (súly: 10.5 g, érzékenység $>0.3 \text{ m/s}^2$).

A tremort két különböző helyzetben vizsgáltuk.

A gyártó által ajánlott „tollfogó” pozícióban a vizsgált személy az eszközt letámasztott csuklóval és alkarral tollhoz hasonlóan fogta a műszer végétől 2 cm-re (11A ábra).

A



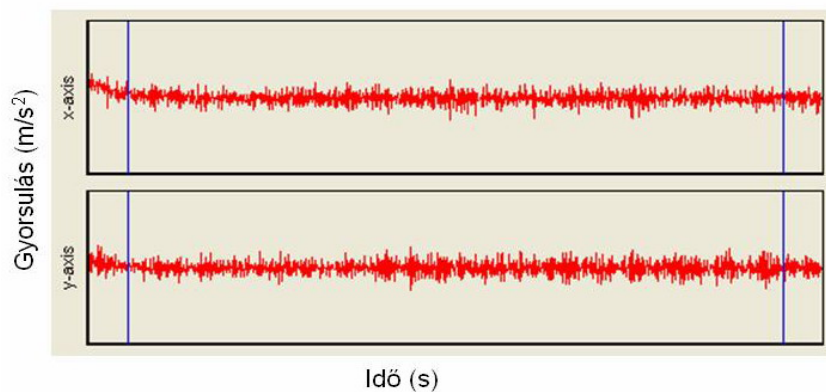
B



11. ábra. A tremor mérése „tollfogó” (A) és poszturális (B) helyzetben kétdimenziós accelerométerrel.

A poszturális tremor vizsgálatához az eszközt a kézhátra ragasztottuk a III. kézközépcsontnak megfelelően a metacarpo-phalangealis ízületől 2 cm-re proximálisan. A vizsgálati személy a kezét és a karját a vízszintes síkban kinyújtva pronált helyzetben tartotta (11B ábra).

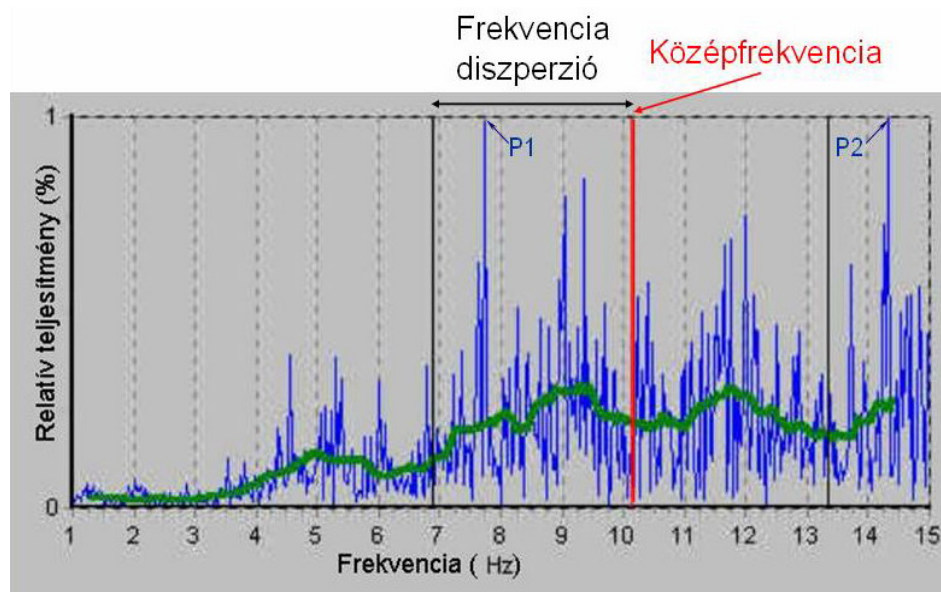
A mérést az első vizsgálatorozatban 8.2 s ideig, később a megbízhatóbb eredmények érdekében 32.8 s-ig folytattuk egymás után mindkét kézen, miközben a vizsgált személyek egy csendes szobában elhelyezett kényelmes székben ültek. A két síkban regisztrált gyorsulás adatai mérés közben is követhetők a képernyőn (12. ábra.)



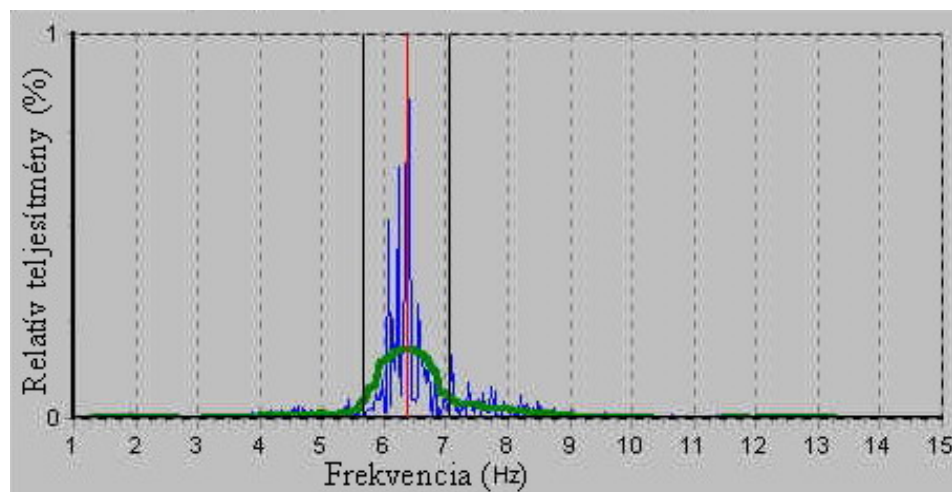
12. ábra. A tremor mérése során regisztrált gyorsulás idősora a két tengely mentén.

A jel analóg-digitális átalakítását követően (mintavételi frekvencia 128 Hz) a program Fourier-transzformációval frekvenciateljesítmény-spektrumot készít mindkét síkban mért idősorból, majd ezek püthagoraszai összegéből egy összevont normalizált teljesítményspektrumot számol ki. Ez 116, egyenként kb. 0.12 Hz széles frekvenciasávból áll a 0.9-15 Hz közötti tartományban (13. ábra).

A



B



13. ábra. **A.** Fiziológias tremor frekvenciateljesítmény spektruma. A vékony kék értékvonall jelöli a relatív teljesítményt, a vastag zöld vonal a kékre illesztett mozgóátlag, a függőleges piros vonal a középfrekvencia értékét, a fekete függőleges vonalak a frekvencia diszperzió sávját jelölik. Megfigyelhető, hogy két frekvenciaértékhez is maximális teljesítmény tartozik (P1, P2). **B.** Parkinson-tremor frekvenciateljesítmény spektruma. A jelölések az A ábrával megegyeznek. Megfigyelhető, hogy a középfrekvencia értéke alacsony, egy csúsfrekvencia azonosítható, a frekvencia diszperzió sávja szűk.

A program a tremor négy jellemzőjét határozza meg az alábbi definíciók szerint:

- A. *Tremorintenzitás* (TI): a gyorsulási adatok négyzetes átlaga (m/s^2).
- B. *Középfrekvencia* (KF): a teljesítményspektrum alatti területet felező frekvenciaérték (Hz) (13. ábra). A tremor frekvenciájának meghatározása nem mindig egyértelmű. Több szerző (Raethjen és mtsai 2000a, Elble 1986) a csúsfrekvenciával, azaz a legnagyobb teljesítményértékhez tartozó

frekvenciával jellemzi a tremort, míg mások a középfrekvenciát használják (Edwards és Beuter 1999, McCullough és mtsai 2001). Fiziológiás tremor esetén a teljesítményspektrum általában több, hasonló amplitúdójú csúcsot tartalmaz (13A ábra), ilyenkor a csúcsfrekvencia meghatározása nem egyértelmű. Wyatt (1986) továbbá leírta, hogy az egyes frekvenciaértékekhez tartozó teljesítmény relatív amplitúdója változik attól függően, hogy az elmozdulást, a sebességet vagy a gyorsulást mérjük. Így a tremor csúcsfrekvenciája a mért változótól is függ. A középfrekvencia ezzel szemben pontosan definiált, ami a tremor számítógépes elemzésénél fontos szempont, valamint kevésbé függ a mérés körülményeitől (Beuter és Edwards 1999, Edwards és Beuter 1999). Patológias tremor esetén (13B ábra) a teljesítményspektrum általában egy jól körülírt csúcsot tartalmaz, ilyenkor a középfrekvencia és a csúcsfrekvencia közel azonos. A középfrekvencia is lehet azonban félrevezető, ha két hasonló nagyságú csúcs közé esik egy olyan frekvenciaértékre, amihez nem tartozik jelentős teljesítmény. Ilyen esetben a középfrekvencia nem tükrözi a tremor létrehozó fő oszcillátor komponenseket. Mivel számítógépes analízisnél elsődleges fontosságú, hogy a program pontosan definiált algoritmusokat használjon az egyes változók meghatározásakor, a CATSYS program a középfrekvencia értékét számítja ki. Azokat a betegeket, akiknél jól körülírt csúcs ellenére a középfrekvencia jelentősen (>1 Hz) különbözött a csúcsfrekvenciától, kizártuk, ennek megfelelően vizsgálatainkban nem találtunk szignifikáns különbséget a középfrekvencia és a csúcsfrekvencia között egyik vizsgált csoportban sem.

- C. *Frekvencia diszperzió* (FD): a középfrekvencia körüli frekvenciasáv, amely a spektrum alatti terület 66%-át tartalmazza (Hz) (13A ábra). Ez a változó a teljesítmény frekvencia szerinti eloszlását jellemzi. Az irreguláris, több frekvenciatartományban is hasonló teljesítményt mutató fiziológiás tremorban az értéke nagyobb, míg kóros tremorok esetében, FD értéke csökken, mert a tremor teljesítmény szűk frekvencia sávban jelenik meg (13B ábra).
- D. *Harmonikus index* (HI): a tremor szabályosságát jellemző változó. Az alábbi képlettel definiált:

$$1 - \left(\frac{\sum_{i=1}^N F_n}{N} \right)$$

ahol N a teljesítményspektrumot alkotó frekvenciasávok száma (vizsgálatainkban 116), F_n az adott frekvenciasávra eső teljesítményérték. A

képlet második fele az egy frekvenciasávra eső átlagos teljesítményt adja meg. Egyszerű harmonikus rezgés esetén az összes teljesítmény egy frekvenciasávban jelentkezik, így az egy sávra eső átlagos teljesítmény értéke közelít a 0-hoz, ezért a harmonikus index értéke 1. Kevés frekvenciából álló, szabályosabb remegés esetén a HI értéke 1-hez közeli. Több frekvenciatartományt tartalmazó összetett tremor esetén (pl. fiziológias tremor) a harmonikus index értéke alacsonyabb, általában 0.88-0.90 körüli.

A tremor index (l. alább) kiszámításához a harmonikus index balra ferde eloszlása miatt Despres és munkatársai (2000) ajánlásának megfelelően a módosított harmonikus indexet (mHI) használtuk, mely a harmonikus indexből származik az alábbi képletnek megfelelően:

$$mHI = -\lg(1-HI).$$

A tremort jellemző négy változó mért értékeiből kiszámoltuk a tremor indexet (TRI), ami az értékek Z-score-jainak négyzetes átlaga:

$$TRI = \sqrt{\frac{\left(\frac{TI - TI_m}{s(TI_m)}\right)^2 + \left(\frac{KF - KF_m}{s(KF_m)}\right)^2 + \left(\frac{FD - FD_m}{s(FD_m)}\right)^2 + \left(\frac{mHI - mHI_m}{s(mHI_m)}\right)^2}{4}},$$

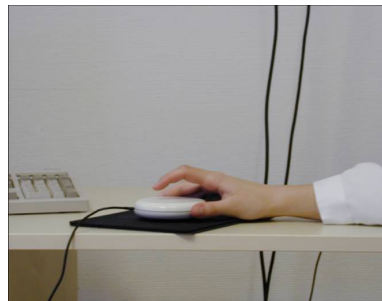
ahol TI a mért tremorintenzitás, TI_m az egészséges populáció átlagos tremorintenzitása, $s(TI_m)$ a TI_m szórása, KF a mért középfrekvencia, KF_m az egészséges populáció középfrekvenciája, $s(KF_m)$ a KF_m szórása, FD a mért frekvencia diszperzió, FD_m az egészséges populáció frekvencia diszperziója, $s(FD_m)$ a FD_m szórása; mHI a mért módosított harmónikus index, mHI_m az egészségesekre jellemző mHI átlaga, $s(mHI_m)$ a mHI_m szórása. Az egészséges populációra vonatkozó adatok Despres és munkatársai (2000) közleményéből származnak.

A kéz- és ujjmozgások vizsgálata

A CATSYS rendszerrel a gyors repetitív kéz- és ujjmozgások pontosságát, maximális frekvenciáját és a reakcióidőt mértük.

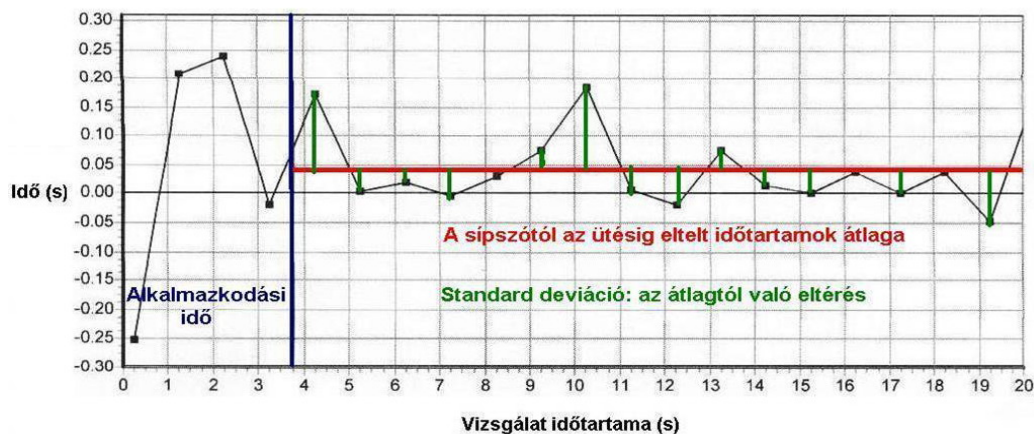
A kéz- és ujjmozgások vizsgálatához a 14. ábrán látható érintésérzékelő korongot használtuk.

A ritmustartási tesztek során a vizsgálati személyeket arra kértük, hogy a számítógép által megadott hangjelzés ritmusát a lehető legpontosabban követve, a kezükben tartott érintésérzékelő dobbal pronációs-szupinációs mozgást végezzenek, illetve annak

A**B**

14. ábra. **A** pronáció-szupináció és az ujjdobolás ritmustartásának vizsgálata. **A:** a vizsgált személy az érintésérzékelő dobát a kezében tartva pronációs-szupinációs mozgást, **B:** az asztalra helyezett dob on ujjdobolást végez.

felületén mutatóujjukkal doboljanak. A kéz- és ujjmozgások ritmustartását lassú (1 Hz-es) és gyors (2.5 Hz-es) stimulusfrekvencia mellett végeztük. A mérések során a hangjelzés és az ütések között eltelt időt mértük (ms). A ritmustartást az ütés és a sípszó közötti időtartamok szórásával jellemeztük (15. ábra).

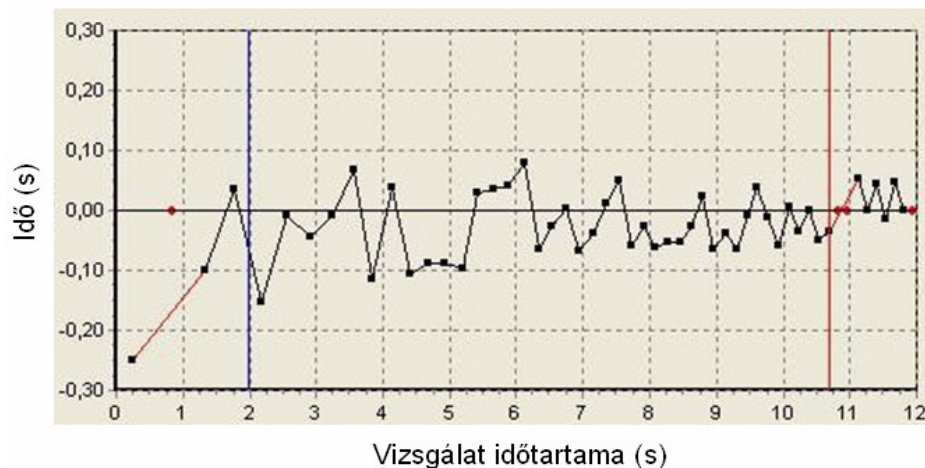


15. ábra. A ritmustartási tesztek értékelése. Az X tengely a vizsgálat időtartamát, az Y tengely a sípszó és az ütés között eltelt időt jelöli. A sípszó a vízszintes vonallal jelzett 0.00 s időpontban hangzik el. Ha az ütés a sípszó előtt történt, az érték negatív (sietés), ha az ütés a sípszó után volt, az érték pozitív (késés). A függőleges kék vonal előtti négy ütés eredményét nem vettük figyelembe, ez az alkalmazkodási idő.

A maximális követési frekvencia (MF) mérésekor a vizsgált személyeket arra kértük, hogy lineárisan gyorsuló frekvenciájú sípjelzést követve végezzenek pronációs-szupinációs mozgást illetve ujjdobolást. Az ütések akkor érvényesek, ha a sípszó körüli ún. érintés-érzékeny periódusba esnek, ami a sípszó gyorsulásával egyre rövidül. Ha az

dc_95_10

ütés latenciája hosszabb, mint az érzékeny periódus, az ütés érvénytelen. A véletlen hibák kiküszöbölésére egy kihagyás megengedett, ha az utána következő két ütés érvényes. Az utolsó érvényes kéz- illetve ujjmozgás frekvenciája határozza meg a maximális frekvenciát. (16. ábra).



16. ábra. A maximális követési frekvencia meghatározása. A kék függőleges vonal az alkalmazkodási időt, a piros függőleges vonal az utolsó érvényes ütest jelzi.

A reakcióidő mérése során a vizsgált személyek a mérési hengert (17. ábra) kezükben tartva random hangingerre a hüvelykujjukkal egy gombot nyomtak meg. A reakcióidőt 10 mérési adat átlagából határoztuk meg.



17. ábra. A reakcióidő méréséhez használt eszköz. A szürke gombot random hanginger követően kellett a vizsgálati személyeknek megnyomni.

Az egyes tesztek részletes adatait a 12. táblázat tartalmazza.

12. táblázat. A kéz- és ujjmozgások vizsgálatához használt tesztek paraméterei.

Teszt		Frekvencia (Hz)	Időtartam (s)
Pronáció-szupináció			
Ritmustartás	Lassú	1	20
	Gyors	2.5	10
Maximális frekvencia		1.6-7.5	12
Ujjdobolás			
Ritmustartás	Lassú	1	20
	Gyors	2.5	10
Maximális frekvencia		1.6-8.1	12
Reakcióidő		-	40

A ritmustartási (külön-külön a kéz és ujj, jobb és bal oldal, lassú és gyors frekvencia), a maximális frekvencia (kéz és ujj, jobb és bal oldal) és a reakcióidő (jobb és bal oldal) adatokból a vizsgált személyre jellemző teljesítményindexet (TIX) képeztünk, az alábbi egyenletek segítségével:

I.

II.

$$TIX = \frac{1}{e^{\left\{ \frac{T-T_m}{S_{Tm}} \right\}}}$$

$$TIX = 2 - \frac{1}{e^{\left\{ \frac{T-T_m}{S_{Tm}} \right\}}}$$

ahol T: a vizsgált személy teljesítménye egy adott feladatban, T_m : az egészséges populációra jellemző átlagérték, S_{Tm} : az egészséges populációra jellemző átlagérték szórása. A T_m és S_{Tm} adatok Despres és mtsai (2000) közleményéből származnak. Az I.sz. egyenletet a Despres-féle normál adatnál rosszabb, a II.sz. egyenletet a standard adatnál jobb egyéni teljesítmény érték esetén használtuk.

A fenti eljárással összesen 14 különböző teljesítményindexet számítottunk ki minden vizsgált személynél, melyekből az alábbi egyenlet felhasználásával egyetlen mutatót, az ún. CATSYS Indexet (CI) képeztük:

$$CI = 100 * \frac{\sum TIX}{14}$$

A CATSYS indexben nem szerepelnek a tremorra vonatkozó adatok.

A komplex tremorometriás vizsgálatban résztvevőkre vonatkozó általános adatok

A különböző klinikai mérések során egészséges személyeket, Parkinson-kóros és esszenciális tremorban szenvedő betegeket, valamint valproát monoterápiában részesülő epilepsziás betegeket vizsgáltunk. Az egészséges csoportot a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájának dolgozói, illetve hozzátartozóik alkották. A Parkinson-kóros és az esszenciális tremoros betegeket a Klinika Parkinson Szakambulanciáján

megjelenők közül választottuk a Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor (Deuschl és mtsai 1998), és a Bain és mtsai (2000) által meghatározott esszenciális tremor kritériumok alapján. A Parkinson-kóros betegek klinikai állapotának súlyosságát a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motoros teljesítményt értékelő részével (III egység). mértük fel (Ramaker és mtsai 2002). Az esszenciális tremoros betegek remegését a Washington Heights Inwood Genetic Study of Essential Tremor (WHIGET) Pontozó Skálával osztályoztuk (Louis és mtsai 1997). Az epilepsziás betegeket a Klinika Epilepszia Szakambulanciáján megjelenők közül választottuk ki. A demencia kizáró kritérium volt, ezért minden esetben Mini Mental State vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatokat mindhárom betegcsoportban rendszeres gyógyszeresedés mellett végeztük, a reggeli gyógyszerbevételt követő 1-2 órán belül. Valamennyi résztvevő jobb kezes volt és írásos beleegyezését adta a vizsgálatba. A vizsgált személyeket arra kértük, hogy a vizsgálat előtt 24 órával ne fogyasszanak kávé és alkoholt, valamint ne vegyenek be altatót. Az egyes vizsgálatokban a különböző csoportokat kor és nem szerint illesztettük. A részletes klinikai jellemzők az adott vizsgálat leírásánál találhatók.

A komplex tremorometriás vizsgálatok statisztikai értékelésére vonatkozó általános adatok

A vizsgálati eredmények kiértékelését a Statistica 6.0 programmal végeztük (Statsoft Inc). A mérési adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. Normális eloszlás esetén paraméteres eljárásokat használtunk, míg nem normális eloszlás esetén az adatokat logaritmikusan transzformáltuk, vagy nem paraméteres eljárásokat alkalmaztunk. A szignifikancia szintje $p < 0.05$ volt.

Komplex tremorometria a tremor-szindrómák vizsgálatában

Kérdésfelvetés

Első vizsgálatunk célja a CATSYS 2000 mérőrendszer magyarországi bevezetése és standardizálása volt, valamint annak meghatározása, hogy a rendszer alkalmas-e klinikai körülmények között a különböző tremor-szindrómák elkülönítésére, és tremorral kapcsolatos klinikai kutatások végzésére. A vizsgálómódszert korábban még nem alkalmazták rutin klinikai differenciál-diagnosztikai kérdések megválaszolására.

Módszerek

A vizsgálatokat 18 egészséges személyen (átlagéletkor: 59.6 ± 18.3 év, 12 nő), 39 Parkinson-kóros (PK) (átlagéletkor: 64.8 ± 10.7 év, 15 nő) és 37 esszenciális tremoros (ET) (átlagéletkor: 62.9 ± 13.8 év, 15 nő) betegen végeztük. A 13. táblázatban láthatók a betegek klinikai adatai.

A vizsgálat során CATSYS mérőrendszerben szereplő összes tesztet elvégeztük mindkét kézen (tremor regisztrálás: 8.2 s ideig, „tollfogó” pozícióban, a motoros tesztek paramétereit a 12. táblázat mutatja).

13. táblázat. A vizsgált betegcsoportok főbb jellemzői.

Betegcsoport	Stádium		n	Átlagéletkor (év)	Betegségtartam (év)	Gyógyszerek
Parkinson-kór	Hoehn-Yahr	UPDRS III.				
	I.	12.5 ± 3.1	10	60.3 ± 11.8	4.6 ± 6.2	5 fő levodopa 4 fő DA 3 fő MAO-gátló 1 fő antikolinerg szer
	II.	14	1	71	13	levodopa antikolinerg szer amantadin
	III.	23.8 ± 4.3	22	64.8 ± 10.8	5 ± 4.8	12 fő levodopa 10 fő MAO-gátló 6 fő amantadin 2 fő antikolinerg szer
	IV.	28.6 ± 3.4	6	71.4 ± 5.4	3.5 ± 3.7	3 fő levodopa 2 fő amantadin 1 fő MAO-gátló
	WHIGET					
	I.		7	57.0 ± 15.6	7.3 ± 7.8	Nincs
	II.		13	60.3 ± 16.6	11.7 ± 8.2	5 fő béta-blokkoló
	III.		10	68.7 ± 10.1	7.2 ± 10.0	2 fő béta blokkoló 1 fő primidon
	IV.		7	64.6 ± 7	6.3 ± 5.4	2 fő béta blokkoló
Esszenciális tremor						

A statisztikai analízist az egyes vizsgálati csoportok között, a csoportokon belül a jobb és baloldal között, valamint a PK és az ET csoportban a gyengébben (PK+, illetve ET+) és az erősebben remegő (PK++, illetve ET++) oldal szerinti felosztásban végeztük. A Parkinson-kóros betegek közül a tremor 14-nél a jobb, 22-nél a bal oldalon volt kifejezettebb. Három betegnél a tremor mindkét oldalon egyforma volt, ezekben az esetekben a beteg döntötte el, hogy melyik oldalon itéli a tüneteit súlyosabbnak (mindhárom beteg a bal kezét választotta). ET-ban 24 betegnél a jobb és 13-nál a bal oldali végtagban volt erősebb a remegés.

A CATSYS index értékeléséhez egyszempontos ANOVA-t alkalmaztunk a betegcsoportok szerint kategorizálva (kontroll, Parkinson, esszenciális tremor). A jobb és bal oldalon is vizsgált paraméterek esetén (TI, KF, FD, HI, kéz- és ujjritmicitás, MF, reakcióidő) kétmintás t-próbával vizsgáltuk, hogy van-e különbség az egyes csoportokon belül a jobb és bal kéz értékei között, vagy az ET és PK csoportokban az erősebben remegő és a kevésbé remegő oldalak értékei között. Ugyanezen vizsgálatokban egyszempontos variancia analízist végeztünk a kontroll és az esszenciális tremoros csoportban összevonva a két kezét, PK-ban pedig a PK+ és PK++ csoportok szerinti felbontásban (kontroll, ET, PK+, PK++), illetve a KF és a FD esetén kontroll, ET+, ET++, PK+ és PK++ csoportosításban is. A ritmustartó képességet vizsgáló teszteknel kétszempontos variancia analízist végeztünk a csoport (kontroll, ET, PK+, PK++) és stimulus frekvencia (lassú, gyors) szerint csoportosítva.

Eredmények

A kontroll csoport adatai valamennyi vizsgálatban a Despres és mtsai (2000) által egészségeseken végzett méréseknek megfelelő tartományban voltak.

A jobb és bal oldalon mért tremor paraméterek egyik csoportban sem különböztek egymástól szignifikánsan.

Tremor

A vizsgált tremorparaméterek eredményeit az egyes csoportokban a 14. táblázat mutatja.

Tremorintenzitás

Az ET csoportban a tremor erőssége szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest ($p=0.02$). A Parkinsonos betegek tremora intenzívebb volt, mint a fiziológiás tremor, de a különbség nem volt szignifikáns. Az ET csoportban szignifikáns különbség volt az erősebben és a kevésbé remegő kéz tremorintenzitása között ($p=0.02$).

Tremor középfrekvencia

Az egészséges csoportban a KF szignifikánsan magasabb volt, mint ET+, ET++, valamint a PK++ csoportban ($p<0.001$). A PK+ csoport tremora az egészségeseknek megfelelő frekvenciájú és szignifikánsan gyorsabb volt, mint a PK++ csoporté ($p<0.001$). Az ET+ és ET++ csoportok között szignifikáns különbség nincs.

Frekvencia diszperzió

A PK++, az ET+ és ET++ csoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontrolcsoporthoz képest ($p_1=0.038$, $p_2=0.027$, $p_3<0.001$). A PK+ és PK++ csoport közötti különbség szignifikáns ($p=0.04$), az ET+ és ET++ csoportok között szignifikáns eltérés nincs.

Harmonikus index

Az egészségesekhez viszonyítva a PK++ csoportban és az ET csoportban a harmonikus index szignifikánsan magasabb volt ($p_1=0.038$, $p_2=0.003$). Az ET+ és ET++ alcsoportok, valamint a PK+ és PK++ csoportok között szignifikáns különbség nincs.

Tremor index

A TRI a kontroll csoportban 2.29 ± 1.19 , ET-ban 20.24 ± 30.26 , PK-ban a kevésbé remegő oldalon 5.83 ± 8.28 , az erősebb tremor oldalán 9.64 ± 21.9 volt. A nagy szórásértékek miatt az egyedüli szignifikáns különbség a kontroll csoport és az ET csoport között mutatkozott ($p=0.01$).

14. táblázat. A tremorra vonatkozó adatok az egyes klinikai csoportokban. A felső indexben szereplő betűjelek a páronkénti szignifikanciákat jelzik. A szürkére színezett mezők az egyszempontos ANOVA csoportjait mutatják változónként.

Vizsgált jellemző	Adatok csoportosítása	Kontroll	ET	PK
TI (m/s^2)	Két kéz együtt	0.12 \pm 0.09 ^a	1.16 \pm 1.87 ^a	0.47 \pm 1.10
	Jobb kéz vs bal kéz	0.11 \pm 0.08; 0.13 \pm 0.10	1.15 \pm 1.69; 1.17 \pm 2.07	0.38 \pm 0.64; 0.58 \pm 1.56
	T++ vs T+ kéz	-	1.7 \pm 2.27 ^b ; 0.63 \pm 1.18 ^b	0.54 \pm 1.35; 0.34 \pm 0.53
KF (Hz)	Két kéz együtt	9.00 \pm 1.54 ^{c, d, e}	7.02 \pm 1.87	8.02 \pm 1.39
	Jobb kéz vs bal kéz	8.96 \pm 1.76; 9.03 \pm 1.35	6.79 \pm 1.57; 7.24 \pm 2.12	8.17 \pm 1.12; 7.9 \pm 1.66
	T++ vs T+ kéz	-	6.64 \pm 1.87 ^c ; 7.39 \pm 1.8 ^d	6.93 \pm 0.93 ^{e, f} ; 9.30 \pm 1.25 ^f
FD (Hz)	Két kéz együtt	2.78 \pm 0.76 ^{g, h, i}	1.70 \pm 1.44	2.24 \pm 1.87
	Jobb kéz vs bal kéz	2.69 \pm 0.66; 2.88 \pm 0.85	1.58 \pm 1.46; 1.83 \pm 1.42	2.03 \pm 1.76; 2.45 \pm 1.98
	T++ vs T+ kéz	-	1.53 \pm 1.52 ^g ; 1.88 \pm 1.34 ^h	1.91 \pm 1.18 ^{i, j} ; 2.57 \pm 1.20 ^j
HI	Két kéz együtt	0.85 \pm 0.04 ^{k, l}	0.92 \pm 0.1 ^k	0.88 \pm 0.06
	Jobb kéz vs bal kéz	0.87 \pm 0.03; 0.84 \pm 0.04	0.92 \pm 0.12; 0.92 \pm 0.06	0.87 \pm 0.05; 0.89 \pm 0.04
	T++ vs T+ kéz	-	0.92 \pm 0.12; 0.92 \pm 0.06	0.90 \pm 0.06 ^l ; 0.87 \pm 0.06

A kéz- és ujjmozgások vizsgálata*Ritmustartó képesség*

A ritmustartó képességre vonatkozó adatokat a 15. táblázat mutatja. Ebben a feladatban az ET+ és ET++ alcsoportok között különbség nem volt, ezért a két kéz összevont adatait tüntettük fel.

A kéz ritmusos mozgása lassú stimulus frekvencián egyik betegcsoportban sem tért el szignifikánsan a kontroll csoporttól. A gyors alternáló kézmozgás az ET és a PK++ csoportokban szignifikánsan pontatlanabb volt, mint a kontroll csoportban ($p_1 < 0.001$, $p_2 = 0.01$). Bár a PK++ csoportban a ritmustartás kifejezetten rosszabb, mint a PK+ csoportban, a magas szórás értékek miatt a különbség nem szignifikáns.

Az ujjal végzett lassú dobolást mind az ET-os, mind a PK+ és PK++ betegek szignifikánsan gyengébben teljesítették, mint a kontroll csoport ($p_1 = 0.02$, $p_2 = 0.042$, $p_3 = 0.006$). A PK+ és PK++ értékek nem különböznek szignifikánsan. Gyors stimulus frekvencia mellett a ritmustartás zavara ET-ban a kontrollhoz és a PK++ csoporthoz képest szignifikánsan súlyosabb ($p_1 = 0.03$, $p_2 < 0.001$). A PK++ csoportban a lassú ritmusos mozgás késésének szórása szignifikánsan magasabb volt a gyors mozgáshoz képest ($p < 0.001$).

15. táblázat. A ritmustartási tesztek során mért időintervallumok standard deviációja (ms) és a maximális követési frekvencia (Hz) az egyes csoportokban.

Teszt		Kontroll	ET	PK+	PK++
Ritmustartás					
Pronáció-szupináció	lassú	45.1±19.0	62.4±30.4	54.9±24.5	57.7±25.3
	gyors	40.4±24.6 ^{a, b}	76.6±48.9 ^a	49.2±35.6	71.0±39.5 ^b
Ujjdobolás	lassú	39.8±15.2 ^{c, d, e}	67.2±30.4 ^c	69.0±37.5 ^d	70.0±36.2 ^{e, f}
	gyors	47.9±26.3 ^g	74.2±39.0 ^{g, h}	59.6±33.7	44.6±31.5 ^{f, h}
Maximális frekvencia					
Pronáció-szupináció		5.14±1.06 ^{i, j}	4.49±1.21 ^{k, l}	3.46±1.58 ^{i, k}	3.32±1.04 ^{j, l}
Ujjdobolás		6.62±1.16 ^m	6.02±1.74	5.92±1.69	5.51±1.79 ^m

Maximális követési frekvencia

A maximális követési frekvencia mérési eredményeit a 15. táblázat mutatja.

Pronáció-szupináció tesztben az ET csoport átlagértéke nem különbözött szignifikánsan az egészségesektől. A PK+ és PK++ csoportokban a maximális frekvencia szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll, és mint az ET csoport

adatai (kontroll-PK++: $p < 0.001$, kontroll-PK+: $p < 0.001$, ET-PK++: $p < 0.001$, ET-PK+: $p = 0.032$). PK+ és PK++ csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Az újjdobolás maximális frekvenciája az ET és egészséges csoportokban nem különbözött. A Parkinson csoportban az erősebben érintett oldalon a MF szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest ($p = 0.037$), a PK+ és PK++ csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Reakcióidő

Az átlagos reakcióidő az egészséges csoportban 232.68 ± 29.88 ms (jobb oldal: 240.75 ± 25.3 ms, bal oldal: 224.62 ± 32.65 ms), ET-ban 258 ± 55.77 ms (jobb oldal: 265.41 ± 53.57 ms, bal oldal: 251.7 ± 57.81 ms) volt, szignifikáns különbség nélkül. PK-ban a reakcióidő 286.25 ± 58.82 ms (mindkét kéz adatai együtt), mely szignifikánsan magasabb a másik két csoport adataival összehasonlítva (kontroll-PK: $p < 0.001$, ET-PK: $p = 0.005$). A Parkinsonos csoportban a kifejezettebben érintett oldalon a reakcióidő 287.53 ± 64.43 ms, az ellenkező oldalon 280.36 ± 64.49 ms volt, szignifikáns különbség nincs.

CATSYS Index

A ritmusos mozgásra vonatkozó adatokból, valamint a reakcióidőből képzett CATSYS index a kontroll csoportban 107.85 ± 17.29 , ET-ban 79.59 ± 21.85 , PK-ban 68.92 ± 21.2 volt. A két betegcsoport között szignifikáns különbség nincs, azonban mindkét betegcsoport értékei szignifikánsan alacsonyabbak, mint a kontroll adat ($p < 0.001$).

Megbeszélés

A CATSYS 2000 rendszer a tremor jellemzői (intenzitás, középfrekvencia, stb) mellett méri a kéz- és ujjmozgások ritmustartását, maximális frekvenciáját és a reakcióidőt. Despres és mtsai (2000) egészségeseken korcsoportonként meghatározták a vizsgálórendszerre jellemző normál adatokat, ezzel lehetővé vált a laboratóriumok eredményeinek összehasonlítása. Az egészségeseken általunk elvégzett mérések eredményei a fenti normál értékeknek megfelelő tartományban voltak, ami méréseink megbízhatóságát igazolja.

A tremor egyszerű fizikai jellemzőinek mérése alkalmas a fiziológias tremor és a kóros tremor állapotok elkülönítésére, azonban az egyes betegségek meghatározására ezek az adatok nem elégségesek (Deuschl és mtsai 1996). Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy a CATSYS rendszer használható-e klinikai körülmények között a leggyakoribb tremor szindrómák vizsgálatára és differenciálására.

A tremor regisztrálása során a vizsgált személy az asztalon nyugvó kezében tartotta a regisztráló „tollat”, amelynek végében található az accelerometer. Bár ez a helyzet nem a klasszikus nyugalmi pozíció, tapasztalatunk szerint ebben a tartásban mind a Parkinson- mind az esszenciális tremor számottevő komponense aktiválódott.

A tremor intenzitására vonatkozó értékeink az irodalmi adatokkal egyeznek (Deuschl és mtsai 1996), az általunk vizsgált csoportok közül a remegés ET-ban volt a legerősebb. Parkinson-szindrómában a tremor kifejezettebb, mint a kontroll csoportban, azonban a különbség nem szignifikáns. A jobb és bal oldal között egyik csoportban sem volt szignifikáns eltérés, azonban mindkét betegcsoportban különbözött a jobban és kevésbé remegő oldal átlagintenzitása, és ez a különbség ET-ban szignifikáns volt. Ezen adatok megfelelnek az irodalomban elfogadott véleménynek, miszerint a tremorintenzitás meghatározása önmagában nem elégséges az esszenciális és Parkinson-tremor elkülönítéséhez (Deuschl és mtsai 1996).

A különböző típusú tremorok frekvenciájára vonatkozó adatok az irodalomban eltérnek, attól függően, hogy a csúcsfrekvenciát vagy a középfrekvenciát vizsgálják (Deuschl és mtsai 1996). Mi a tremor középfrekvenciáját határoztuk meg, és megállapítottuk, hogy mind ET-ban, mind PK-ban a KF szignifikánsan alacsonyabb, mint egészségesekben. Érdekes megfigyelésünk, hogy PK-ban az erősebben remegő oldalon mért középfrekvencia szignifikánsan alacsonyabb, mint a kevésbé remegő oldalon. ET-ban hasonló oldalkülönbséget nem találtunk.

A fiziológias tremort több eltérő frekvenciájú oszcillátor hozza létre (Findley 1996), ezért frekvencia-teljesítmény spektruma szabálytalan, elnyújtott. PK-ban és ET-ban a teljesítmény döntő része a középfrekvencia körüli szűk tartományban jelenik meg, ami fizikai értelemben egy tartósan azonos frekvencián működő generátorkörre utal. A középfrekvenciához hasonlóan a Parkinson-csoportban aszimmetria figyelhető meg a frekvencia diszperzió esetében is, ugyanis esszenciális tremorban a FD a két kézen egyforma, míg PK-ban az erősebben remegő oldalon szignifikánsan alacsonyabb, mint a kevésbé remegő oldalon.

A harmonikus index a FD-hoz hasonló mérőszám, ami azt mutatja, hogy a mozgás milyen pontosan írható le egyetlen szinuszgörbével. A HI fiziológiás tremorban a legalacsonyabb, ez utal a teljesítményspektrum összetettségére. A HI esszenciális tremorban a legmagasabb, de a két oldal között eltérés nincs. Ezzel szemben PK-ban a kevésbé remegő oldalon a harmonikus index az egészségeseknek megfelelő, míg az erősebben remegő oldalon kifejezetten magas.

A tremor index összevontan tartalmazza az adott személy tremorra vonatkozó adatait. ET-ban a legmagasabb, PK-ban a kevésbé érintett kézen nem tér el szignifikánsan a kontroll értékektől. A magas tremor index mindenképpen patológiás tremort bizonyít, azonban önmagában nem alkalmas az esszenciális és Parkinson-tremor elkülönítésére.

A kéz lassú ritmusos mozgása egyik betegcsoportban sem károsodott, gyorsabb mozgásnál azonban a teljesítmény szignifikánsan romlott mind az ET-os, mind a PK++ csoportban. Az ujjak ritmusos lassú mozgása mindkét betegcsoportban szignifikánsan pontatlanabb volt, mint a kontroll csoportban. A gyors ujjmozgások ET-ban mindkét oldalon súlyos fokban károsodtak, míg PK-ban eltérés nem volt.

A pronációs-szupinációs kézmozgás, valamint az ujjdobolás maximális követési frekvenciája a kontroll és az ET csoportban azonos, PK-ban a tremor súlyosságától és aszimmetriájától függetlenül mindkét oldalon egyformán, szignifikánsan alacsonyabb volt.

Az átlagos reakcióidő a kontroll és ET csoportban nem különbözött egymástól. PK-ban mind a kifejezettebben, mind a kevésbé remegő kézen mérve a reakcióidő szignifikánsan hosszabb volt a másik két csoporthoz viszonyítva, a két kéz között oldalkülönbség nem volt. Ez az eredmény megerősíti korábbi vizsgálatainkat (Kamondi és mtsai 1999, Kamondi és mtsai 2000b, Kamondi és mtsai 2001), s bizonyítja, hogy a reakcióidő mérése megbízhatóan használható a bradykinezis megítélésére.

A CATSYS index mind esszenciális tremorban, mind Parkinson-kórban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban, de hasonlóan a tremor indexhez a két betegcsoport között szignifikáns eltérés nem volt.

Megállapíthatjuk tehát, hogy az általunk alkalmazott mérési eljárás megbízható, és kontroll csoportunk adatai az egészséges populációra jellemző értékeknek megfelelőek. Méréseinket megelőzően a CATSYS rendszert nem használták nagyobb elemszámú PK illetve ET csoport vizsgálatára. Adataink arra utalnak, hogy a tremor egyszerű fizikai jellemzői (intenzitás, középfrekvencia, frekvencia diszperzió, harmonikus index), a

betegcsoportok adatainak átfedése miatt, önmagukban nem elégségesek a tremor típusának meghatározására, azonban az alábbi összetett ismérvek a differenciáldiagnózis szempontjából értékesek lehetnek:

- Alacsony középfrekvencia és szűk frekvenciasáv kóros tremorgenerátorra utal enyhe tremor esetében is.
- A tremor paraméterek (KF, FD, HI) szimmetriája esszenciális tremorra, a jelentős oldalkülönbség Parkinson-tremorra utal.
- A ritmustartó képesség, a ritmusos mozgások és az egyszerű reakcióidő mind ET-ban, mind PK-ban károsodik.

A tremor oldalkülönbségének vizsgálata Parkinson-kórban és esszenciális tremorban

Kérdésfelvetés

Régóta ismert klinikai tapasztalat, hogy Parkinson-kórban a tremor aszimmetrikus. Ezt a megfigyelést objektív módon csak 2004-ben erősítették meg egy klinikai pontrendszert használó vizsgálattal (Toth és mtsai 2004). Az esszenciális tremort sokáig szimmetrikus betegségnek tartották, azonban Louis és mtsai (1998b) kimutatták, hogy az intenzitásbeli oldalkülönbség a betegség alapvető jellemzője. Bár a tremort létrehozó oszcilláló rendszereket frekvencia-amplitúdó kapcsolt rendszerekként tartják számon (Gresty és Buckwell 1990), mindeddig nem vizsgálták, hogy a Parkinson- és esszenciális tremorban megfigyelhető amplitúdó aszimmetriához társul-e frekvencia aszimmetria. A két tremor szindrómára vonatkozó tanulmányok többségében vagy csak az egyik kéz remegését vizsgálták (Elble és mtsai 1994b, Elble 2000b, Zeuner és mtsai 2003, Kovács és mtsai 2001), vagy jobb/bal, domináns/nem domináns oldal szerint csoportosították az eredményeket, függetlenül attól, hogy a betegség melyik oldalt érintette erősebben (Cohen és mtsai 2003, Louis és mtsai 1998b, Bain és mtsai 1993, O'Suilleabhain és Matsumoto 1998, Beuter és Edwards 1999, Foerster és Smeja 1999). Az oldalkülönbséget vizsgáló munkákban kimutatták, hogy fiziológiás tremorban a jobb és baloldal között nincs (Arblaster és mtsai 1990), míg PT és ET esetén van frekvenciakülönbség (O'Suilleabhain és Matsumoto 1998, Schwab és Cobb 1939). Calzetti és mtsai (1987) leírták, hogy ET-ban a frekvencia 1 Hz-cel alacsonyabb az erősebben remegő oldalon a kevésbé remegőhöz képest, míg egy másik vizsgálat nem talált amplitúdófüggő frekvenciakülönbséget sem PT-ban sem ET-ban (Burkhard és mtsai 2002). Vizsgálatunk célja a Parkinson- és esszenciális tremor amplitúdó-frekvencia kapcsolatának leírása és a tremorparaméterek szimmetriájának vizsgálata volt. Az eredmények megismerése segíthet a két leggyakoribb tremor szindróma elkülönítésében, valamint a tremorgenerátorokról is újabb adatokkal szolgálhat.

Módszerek

A vizsgálatokat 37 egészséges személyen, 48 Parkinson-kórban és 47 esszenciális tremorban szenvedő betegen végeztük el, akik a korábbi vizsgálatainkban nem vettek

részt. A Parkinsonos betegek a közül 15 betegnek I-es típusú, 33 betegnek II-es típusú tremora volt. Az egyes csoportok klinikai adatait a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat. A vizsgált csoportok főbb jellemzői.

	Kontroll	Parkinson-kór		Esszenciális tremor
Betegek száma	37	48		47
Átlagéletkor \pm SD	58.78 \pm 15.52	65.02 \pm 11.17		63.74 \pm 13.94
Nő/Férfi	20/17	20/28		22/25
Betegségtartam \pm SD (év)	-	5.01 \pm 3.73		13.28 \pm 12.12
Jobb kéz domináns tremor	17	27		24
Tremor súlyosság*		UPDRS		WHIGET
		20.	21.	
1.	-	11	10	7
2.	-	14	14	18
3.	-	14	12	16
4.	-	9	0	6

*Parkinson-kórban a UPDRS III. részének 20-as (nyugalmi tremor) és 21-es (akciós tremor) pontja alapján, esszenciális tremorban a WHIGET Tremor Skála alapján.

A vizsgálat során 32.8 s ideig regisztráltuk a vizsgálati személyek tremorát először a jobb, majd a bal kézen „tollfogó” helyzetben. A tremorintenzitást, a középfrekvenciát és a frekvencia diszperziót értékeltük. Az adatokat mindegyik változó esetén három különböző módon csoportosítva vizsgáltuk:

1. a két kéz adatait összevonva,
2. jobb- és bal oldal szerint,
3. az erősebben és a kevésbé remegő oldal szerint (a mért tremorintenzitás alapján).

A statisztikai elemzést az 1. esetben egyszempontos varianciaanalízissel végeztük a csoportok szerinti felosztásban (Kontroll, PT, ET). A 2. és 3. esetben egyszempontos ismétléses varianciaanalízist használtunk egy csoportok közötti faktorról (CSOPORT: K, PT, ET) és egy személyen belüli faktorról, mely a 2. esetben az OLDAL (jobb, bal), a 3. esetben a REMEGÉS erőssége (erősebben illetve kevésbé remegő oldal) volt. Szignifikáns eredmények esetén Tukey-féle post-hoc tesztet alkalmaztunk a különbségek pontos meghatározására.

A tremor jellemzőit az ET és PT betegek két alcsoportjában külön is elemeztük: az „A” alcsoportba normális tremorintenzitású betegek kerültek (az erősebben remegő kézen mért tremorintenzitás kisebb, mint a kontrolcsoport átlaga+1SD; $n_{PT}=22$, $n_{ET}=7$), a „B” alcsoportba az aszimmetrikus tremoramplitúdójú betegek kerültek (a két kéz közötti tremorintenzitás különbsége nagyobb, mint a kontrolcsoport átlaga+1SD; $n_{PT}=21$, $n_{ET}=32$). Az alcsoportok statisztikai elemzését a 3. esetnek megfelelő módon végeztük.

A tremorintenzitás és a középfrekvencia kapcsolatának leírására regresszió analízist végeztünk az elmozdulás és a középfrekvencia 10-es alapú logaritmus között az Elble által közölt módszerrel. Az elmozdulást a tremorintenzitás és a középfrekvencia négyzetének hányadosából számoltuk ki (Elble 1986).

Eredmények

A tremorparaméterek statisztikai elemzésének eredményeit a 17. táblázat mutatja.

Tremorintenzitás

A két kéz adatait összevonva a tremorintenzitás az ET csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontroll és PT csoporthoz képest. A Parkinsonos és az egészséges csoport értéke nem különbözött szignifikánsan (kontroll: $0.10 \pm 0.07 \text{ m/s}^2$, PT: $0.36 \pm 0.58 \text{ m/s}^2$, ET: $0.83 \pm 1.26 \text{ m/s}^2$).

A jobb és bal kéz értékeit csoportosítva nem kaptunk szignifikáns OLDAL hatást, sem CSOPORTxOLDAL interakciót, tehát a jobb és bal oldal értékei egyik csoportban sem különböznek (17. ábra).

A remegés erőssége szerint csoportosítva az adatokat, az ANOVA szignifikáns REMEGÉS hatást és CSOPORTxREMEGÉS interakciót mutatott. A post-hoc tesztek elvégzésével szignifikáns különbséget kaptunk a Parkinsonos és az ET csoport esetén az erősebben és a kevésbé remegő oldal között. Az egészségeseknél nem találtunk oldalkülönbséget. A PT csoport kevésbé remegő oldalának átlagos tremorintenzitása nem különbözött szignifikánsan a kontrolcsoportétól (17. ábra).

Az „A” alcsoportban (normális tremorintenzitású ET és PT betegek) szintén kimutatható a szignifikáns oldalkülönbség az erősebben és a kevésbé remegő oldal között mindkét betegcsoportban (18. ábra). A „B” alcsoportban, ahol nagy volt a két oldal között a tremorintenzitásbeli különbség, a szelekciós kritériumoknak megfelelően szintén szignifikáns oldalkülönbséget kaptunk a két kéz között mindkét betegcsoportban (18. ábra).

Középfrekvencia

A két kéz összevont adatait elemezve mindkét betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb közepfrekvencia értéket kaptunk a kontroll csoporthoz képest. Az ET csoport közepfrekvenciája a parkinsonos csoportéhoz viszonyítva is szignifikánsan alacsonyabb volt (kontroll: 9.00 ± 1.32 Hz, PT: 7.32 ± 1.74 Hz, ET: 6.49 ± 1.29 Hz).

A jobb vs bal kéz szerinti felosztásban nem kaptunk szignifikáns különbséget a jobb és bal oldal között egyik csoportban sem (17. ábra).

17. táblázat. A tremorparaméterek variancia analízisének eredményei.

Csoportosítás szempontjai	Tremor intenzitás		Középfrekvencia		Frekvencia diszperzió	
	F	p	F	p	F	p
A két kéz összevonva	$F(2,129)=18.2$	$p<0.001$	$F(2,129)=40.72$	$p<0.001$	$F(2,129)=110.09$	$p<0.001$
Jobb vs bal kéz	$F_{cs}(2,129)=10.57$	$p<0.001$	$F_{cs}(2,129)=40.72$	$p<0.001$	$F_{cs}(2,129)=120.18$	$p<0.001$
	$F_o(1,129)=0.006$	$p=0.937$	$F_o(1,129)=0.32$	$p=0.601$	$F_o(1,129)=1.47$	$p=0.227$
	$F_i(2,129)=0.03$	$p=0.969$	$F_i(2,129)=0.74$	$p=0.482$	$F_i(2,129)=0.12$	$p=0.887$
Erősebben vs kevésbé remegő kéz	$F_{cs}(2,129)=10.57$	$p<0.001$	$F_{cs}(2,129)=40.70$	$p<0.001$	$F_{cs}(2,129)=120.54$	$p<0.001$
	$F_r(1,129)=33.25$	$p<0.001$	$F_r(1,129)=6.54$	$p=0.012$	$F_r(1,129)=31.16$	$p<0.001$
	$F_i(2,129)=7.19$	$p=0.001$	$F_i(2,129)=2.76$	$p=0.067$	$F_i(2,129)=11.73$	$p<0.001$
A alcsoport						
Erősebben vs kevésbé remegő kéz	$F_{cs}(1,27)=3.72$	$p=0.064$	$F_{cs}(1,27)=3.25$	$p=0.080$	$F_{cs}(1,27)=1.93$	$p=0.175$
	$F_r(1,27)=30.99$	$p<0.001$	$F_r(1,27)=3.52$	$p=0.038$	$F_r(1,27)=3.57$	$p=0.045$
	$F_i(1,27)=0.07$	$p=0.789$	$F_i(1,27)=0.67$	$p=0.420$	$F_i(1,27)=2.23$	$p=0.147$
B alcsoport						
Erősebben vs kevésbé remegő kéz	$F_{cs}(1,51)=1.63$	$p=0.207$	$F_{cs}(1,51)=3.26$	$p=0.077$	$F_{cs}(1,51)=23.30$	$p<0.001$
	$F_r(1,51)=44.08$	$p<0.001$	$F_r(1,51)=6.33$	$p=0.015$	$F_r(1,51)=42.14$	$p<0.001$
	$F_i(1,51)=0.05$	$p=0.818$	$F_i(1,51)=6.58$	$p=0.013$	$F_i(1,51)=16.27$	$p<0.001$

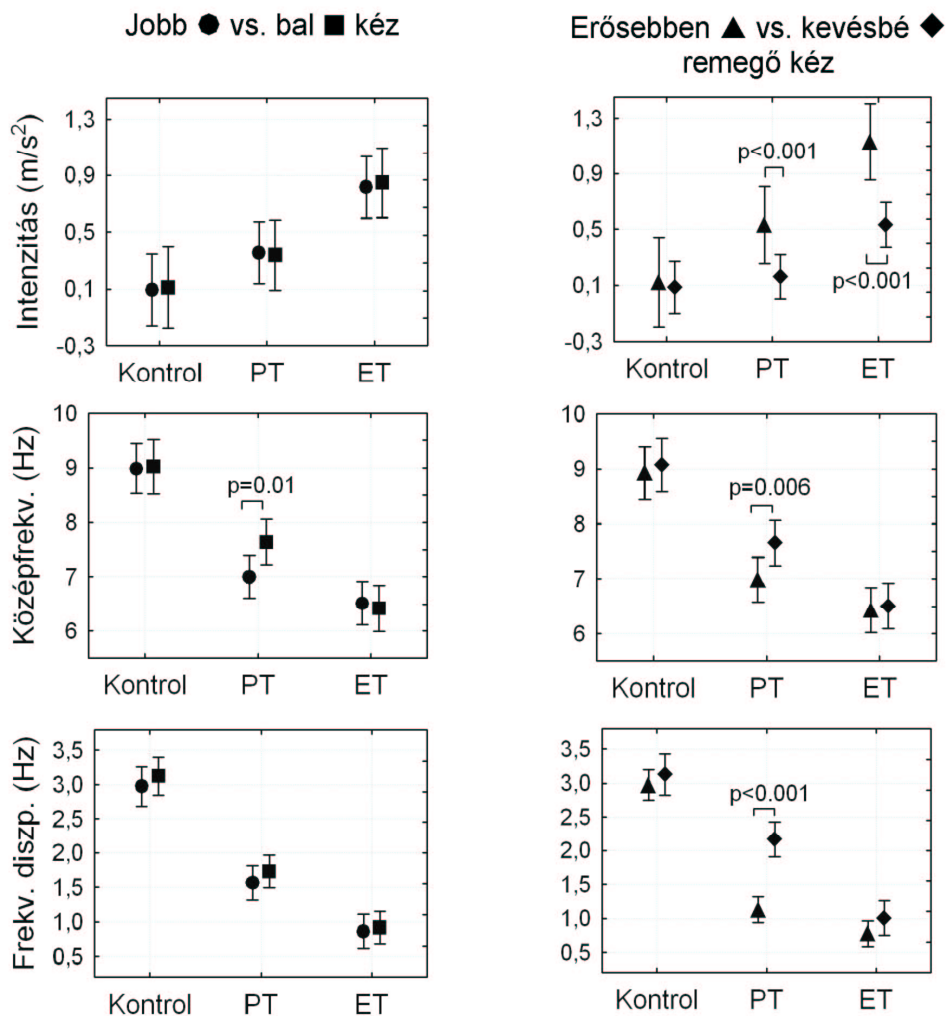
F_{cs} : F csoport, F_o : F oldal, F_r : F remegés, F_i : F interakció

A alcsoport: a tremorintenzitás kisebb, mint 0.2 m/s^2 ($n_{PD}=22$, $n_{ET}=7$)

B alcsoport: a két kéz közötti tremorintenzitás különbség nagyobb, mint 0.1 m/s^2 ($n_{PD}=21$, $n_{ET}=32$)

A remegés erőssége szerint csoportosítva az értékeket szignifikáns különbséget kaptunk a PT csoportban az erősebben és a kevésbé remegő kéz értékei között, míg a kontroll és ET csoportban a közepfrekvenciáját szimmetrikusnak találtuk (17. ábra).

A normál tremorintenzitású alcsoportban a közepfrekvencia hasonló volt az ET csoportban a két oldalon, míg a Parkinsonos csoportban szignifikáns különbséget találtunk a két oldal között (18. ábra). A „B” alcsoportban a nagy tremorintenzitás-különbség ellenére az ET csoport közepfrekvenciája nem különbözött szignifikánsan a két oldalon, szemben a PT csoport értékeivel (18. ábra).



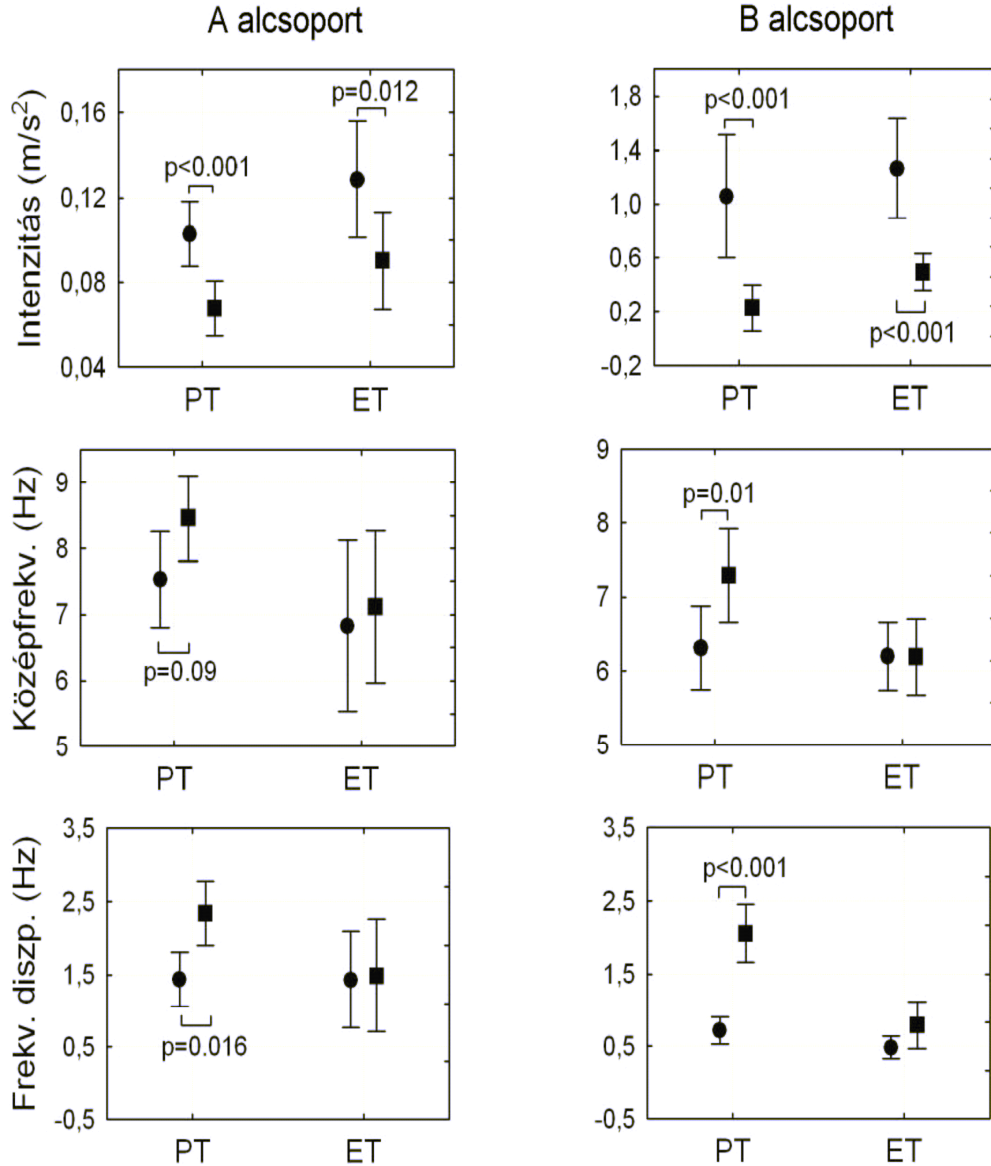
17. ábra. Az átlagos tremorintenzitás, középfrekvencia és frekvencia diszperzió a vizsgált csoportokban (a függőleges vonalak a 95%-os konfidencia intervallumot jelzik). A bal oldali oszlop a jobb/bal kéz szerinti csoportosítást, a jobb oldali oszlop az erősebben remegő=kevésbé remegő kéz szerinti felosztást mutatja.

Frekvencia diszperzió

A két kéz adatait összevonva az ANOVA szignifikáns különbséget mutatott a kontroll és a betegcsoportok, valamint a PT és az ET csoport értékei között (kontroll: 3.05 ± 0.59 Hz, PT: 1.66 ± 1.08 Hz, ET: 0.89 ± 0.82 Hz).

Nem találtunk különbséget a jobb és bal kéz átlagértékei között egyik vizsgált csoportban sem (17. ábra).

Az egészséges és az ET csoport frekvencia diszperziója hasonló volt az erősebben és a kevésbé remegő oldalon, míg a parkinsonos csoportban a FD szignifikánsan alacsonyabb volt az erősebben remegő oldalon (17. ábra).



18. ábra. Az átlagos tremorintenzitás, középfrekvencia és frekvencia diszperzió a két alcsoportban (a függőleges vonalak a 95%-os konfidencia intervallumot jelzik). A alcsoport: normális tremorintenzitású betegek ($n_{PT}=22$, $n_{ET}=7$), B alcsoport: nagy tremorintenzitás különbségű betegek ($n_{PD}=21$, $n_{ET}=32$).

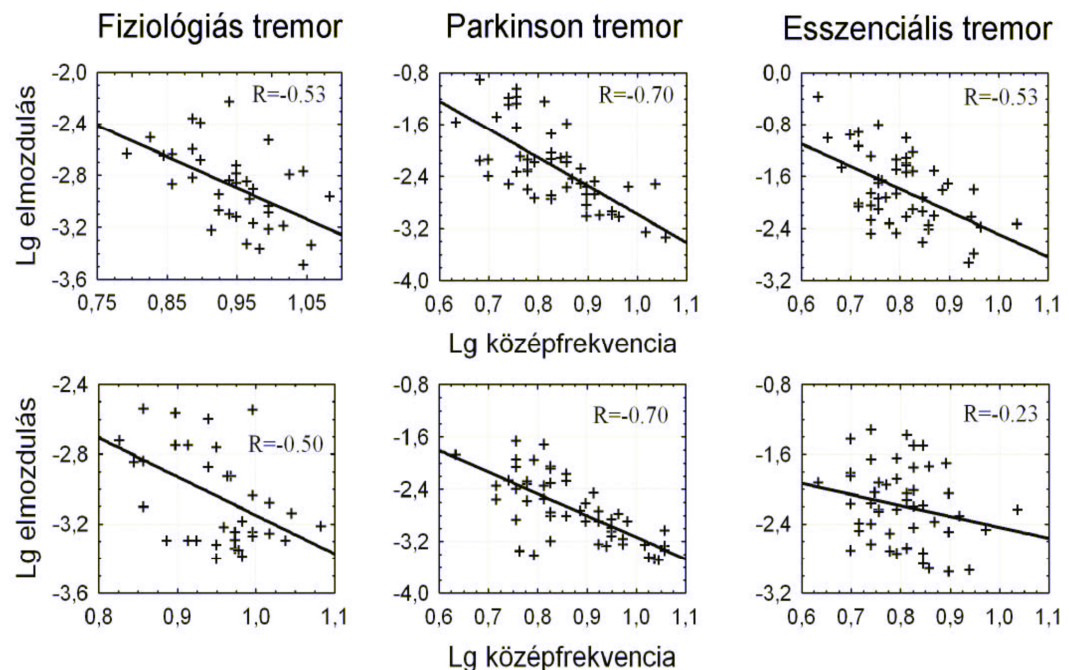
Az egészségesekkel megegyező tremorintenzitású alcsoportban a FD szignifikánsan aszimmetrikus volt a Parkinsonos betegeknél, míg szimmetrikus értékeket találtunk az egészséges és az ET csoportban (18. ábra). A nagy tremorintenzitás különbséget mutató betegek alcsoportjában a FD oldalkülönbséget mutatott a Parkinsonos csoportban, míg szimmetrikus volt az ET csoportban (18. ábra).

A tremorintenzitás és a középfrekvencia összefüggése

A tremorintenzitás és a középfrekvencia kapcsolatának vizsgálatakor erős fordított lineáris korrelációt találtunk a kontroll és a PT csoportban mind az erősebben, mind a kevésbé remegő oldalon az elmozdulás és a középfrekvencia 10-es alapú logaritmusai között. Az ET csoportban ilyen korrelációt csak az erősebben remegő kézen tudtunk igazolni, a kevésbé remegő kézen az intenzitás és a frekvencia között nem volt összefüggés (19. ábra). A regresszió analízis eredményeit a 18. táblázat mutatja.

18. táblázat. A regresszió analízis eredményei a vizsgált csoportokban.

Csoport	Oldal	p	R ²	Regressziós egyenlet
Kontroll	Erősebben remegő	<0.001	0.285	$y = -0.60 - 2.41x$
	Kevésbé remegő	0.021	0.320	$y = -0.66 - 2.49x$
Parkinson	Erősebben remegő	<0.001	0.483	$y = -1.38 - 4.36x$
	Kevésbé remegő	<0.001	0.639	$y = -0.70 - 3.91x$
Esszenciális tremor	Erősebben remegő	<0.001	0.281	$y = -0.98 - 3.47x$
	Kevésbé remegő	0.116	0.144	$y = -0.29 - 2.32x$



19. ábra. Korreláció az elmozdulás és a középfrekvencia 10-es alapú logaritmusai között a vizsgált csoportokban. A felső sor az erősebben remegő kéz, az alsó sor a kevésbé remegő kéz adatait mutatja.

Megbeszélés

Vizsgálatunk során a tremorintenzitás és a középfrekvencia oldalkülönbségét vizsgáltuk egészséges, Parkinson-kórban és esszenciális tremorban szenvedő személyeken a jobb és a bal oldal, valamint az erősebben és a kevésbé remegő oldalak összehasonlításával (Farkas és mtsai 2006b).

A jobb és a bal oldalon mért tremorintenzitás átlaga egyik csoportban sem különbözött szignifikánsan. Ez ellentmond annak a klinikai tapasztalatnak, miszerint a Parkinson-tremor aszimmetrikus, valamint Louis és mtsai eredményeinek, akik ET betegek accelerometriás vizsgálatakor szignifikáns oldalkülönbséget találtak a két kéz között (Louis és mtsai 1998b). A remegés erőssége szerinti csoportosításkor mind a PT, mind az ET csoportban több mint 2.5-szer nagyobb tremorintenzitást kaptunk az erősebben remegő oldalon a kevésbé remegőhöz képest, míg a fiziológiás tremor esetén nem volt szignifikáns különbség. Ezek az eredmények bizonyítják először kvantitatív mérési adatokkal, hogy a Parkinson-tremor aszimmetrikus, és megerősítik Louis és mtsai (1998b) eredményeit az ET intenzitásának aszimmetrikus jellegéről. Az ET csoportban a kevésbé remegő kéz tremorintenzitása szignifikánsan magasabb volt a kontrolcsoporthoz képest, míg PT esetén a kevésbé remegő kéz tremorintenzitása nem különbözött szignifikánsan a fiziológiás tremor intenzitásától.

A PT csoportban magasabb középfrekvenciát mértünk, mint az irodalomban közölt adatok. Ez részben a vizsgálati pozícióval (a nyugalmi és poszturális helyzet kombinálása) magyarázható, valamint azzal, hogy az általunk vizsgált Parkinson-betegek kétharmadának II típusú tremora volt, és több mint felük enyhe klinikai tünetekkel bírt. Ismert, hogy korai Parkinson-kórban a tremor frekvenciája magasabb (Deuschl és mtsai 1998). A parkinsonos csoportban az erősebben és a gyengébben remegő oldalon mért KF és FD szignifikánsan különbözött. Az ET csoportban a két oldal közötti tremorintenzitás különbség ellenére nem találtunk szignifikáns oldalkülönbséget sem a KF, sem a FD esetén. A PT csoportban a kevésbé remegő kéz középfrekvenciája szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest, annak ellenére, hogy az ugyanezen az oldalon mért átlagos tremorintenzitás nem különbözött az egészségesekétől. Hasonló eredményeket közölt Vaillancourt és Newell (2000), akik accelerometriás adatok entrópiaanalízisével a Parkinson-tremor aszimmetrikus regularitásnövekedését találták normális tremoramplitúdó mellett.

Az alacsony tremorintenzitású alcsoportban („A”) szignifikáns különbséget találtunk a kifejezettebben és a kevésbé remegő kéz tremorának erőssége között mindkét

betegcsoportban. A KF és a FD a PT csoportban aszimmetrikusan, az ET csoportban szimmetrikusan csökkent. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a patológiás tremorgenerátorok már a betegség korai stádiumában működésbe lépnek, amikor még nincs szemmel látható kézremegés (Kamondi és mtsai 2005).

A nagy intenzitáskülönbségű alcsoportban („B”) a KF és a FD aszimmetrikusan csökkent a PT csoportban, míg szimmetrikus csökkenést találtunk az ET csoportban. Ezek alapján feltételezhető, hogy ET esetén kevésbé szoros kapcsolat van a tremorintenzitás és a frekvenciafüggő paraméterek között mint Parkinson-tremorban. Ezt alátámasztja az elmozdulás és a KF logaritmusának regresszióanalízise is. PT esetén fordítottan arányos korrelációt kaptunk a két változó között mind az erősebben, mind a kevésbé remegő oldalon. Hasonló eredményeket eddig nem közöltek az irodalomban. Az ET csoportban ilyen összefüggést csak az erősebben remegő oldalon találtunk, a kevésbé remegő kézen nem. Elble két közleményében (Elble 1986, Elble és mtsai 1994b) is leír fordítottan arányos összefüggést az elmozdulás és a frekvencia logaritmus között ET betegcsoportban. Ez nincs ellentmondásban a mi eredményeinkkel, mivel mindkét közleményben csak az erősebben remegő kezét vizsgálták. Bár a biológiai jelek teljesítményspektrumának értékelése különös körütekintést igényel (Gresty és Buckwell 1990, Timmer és mtsai 1996), a Parkinson-tremor frekvenciájában megfigyelhető jelentős oldalkülönbség azt sugallja, hogy Parkinson-kór esetén két, egymástól viszonylag függetlenül működő tremorgenerátorkör feltételezhető. Hasonló eredményeket közöltek Raethjen és mtsai (2000), akik EMG vizsgálattal magas végtagon belüli és alacsony végtagok közötti koherenciát talált Parkinson-kóros betegek tremorának elemzésekor. Az ET csoportban talált, jelentős oldalkülönbséget mutató („B” alcsoport) tremorintenzitás ellenére is szimmetrikus KF és FD értékek a két féltekében összekapcsolt generátorok működésével magyarázhatók. Ez összhangban van Hellwig és mtsai (2003) eredményeivel, akik a tremor-EMG és a szenzomotoros kéreg EEG aktivitása között magas koherenciát találtak mind a kontra- mind az ipszilaterális oldalon.

A különböző tremor szindrómák elkülönítése a betegség kezdeti stádiumában nehéz lehet, különösen alacsony tremorintenzitás esetén. Vizsgálataink eredményei azt bizonyítják, hogy a tremorparaméterek kétoldali mérése segítséget nyújthat a két leggyakoribb tremorral járó megbetegedés elkülönítésében. A szimmetrikusan csökkent frekvenciafüggő jellemzők esszenciális tremorra, míg aszimmetrikus változásuk Parkinson-tremorra utal, függetlenül a tremorintenzitás két oldal közötti különbségétől.

A ritmusos mozgások vizsgálata esszenciális tremorban

Kérdésfelvetés

Az esszenciális tremor pathomechanizmusa ismeretlen. Klinikai megfigyelések (Deuschl és mtsai 2000), elektrofiziológiai (Pinto és mtsai 2003) és funkcionális képalkotó vizsgálatok (Louis és mtsai 2004) eredményei arra utalnak, hogy a cerebellum részt vesz az ET generálásában.

Régóta feltételezik, hogy a cerebellum szabályozza a külső szignálok által vezetett repetitív mozgásokat. Cerebelláris károsodás az ujjdobolás (Shimoyama és mtsai 1990) és a nem folyamatos ujj-és kézmozgások időzítésének pontatlanságát okozhatja (Spencer és mtsai 2003). Repetitív transzkraniális mágneses ingerléssel létrehozott átmeneti működészavar a mediális cerebellumban az ujjdobolás variabilitásának növekedésével járt (Theoret és mtsai 2001). EMG vizsgálattal kimutatták, hogy ET-ban a csukló és a könyök ballisztikus mozgásai során a második agonista burst latenciája megnyúlt, amit feltehetőleg a cerebellum által kontrollált anticipátoros izomaktivitás kóros időzítése okoz (Britton és mtsai 1994).

Feltételeztük, hogy ha a külső szignál által vezérelt repetitív mozgások időzítésében a cerebellum részt vesz, és ha az ET kapcsolatba hozható a cerebellum működészavarával, akkor elvárható, hogy ET-ben a gyors repetitív mozgások károsodnak. Ennek bizonyítására külső szignál által vezérelt alternáló kéz- és ujjmozgások variabilitását és maximális frekvenciáját vizsgálatuk ET betegeken és egészséges személyeken.

Módszerek

A vizsgálatokat 41 egészséges és 34 esszenciális tremorban szenvedő személyen végeztük el, akik nem vettek részt a korábbi vizsgálatainkban. A csoportok klinikai jellemzőit a 19. táblázat mutatja.

A vizsgált személyeknél a CATSYS rendszerrel mértük a tremor intenzitását és középfrekvenciáját poszturális helyzetben 32.8 s ideig mindkét kézen. A motoros koordinációt a lassú és gyors stimulusfrekvencia mellett végzett pronáció-szupináció és ujjdobolás pontosságával, valamint ezen mozgások maximális frekvenciájával jellemeztük.

19. táblázat. A vizsgált csoportok klinikai jellemzői.

	Kontroll	ET
Vizsgált személyek száma (n)	41	34
Életkor átlag \pm SD	59.0 \pm 18.0	63.9 \pm 13.6
tartomány	22-81	21-82
Betegségtartam (év) átlag \pm SD	-	12.9 \pm 10.6
Tremor súlyosság (WHIGET Tremor Skála)	-	I: 8 II: 10 III: 10 IV: 6
Intenciós tremor (n)	0	14

A statisztikai elemzés során a ritmustartási tesztek adatait logaritmikusan transzformáltuk, mivel a Kolmogorov-Smirnov teszt alapján nem normális eloszlást mutattak. A transzformációval az adatok eloszlása normálissá vált, így a kiértékelést egyszempontos ismétléses varianciaanalízissel végeztük egy csoportok közötti faktorról (CSOPORT: kontroll, ET) és egy személyen belüli faktorról (SEBESSÉG: lassú, gyors). A post-hoc elemzést Tukey-féle teszttel végeztük. A maximális frekvencia adatait Mann-Whitney teszttel elemeztük. A tremorparaméterek és a ritmustartási adatok közötti összefüggést regresszióanalízissel vizsgáltuk.

Eredmények

A tremorintenzitás 22 ET beteg és 14 egészséges személy esetén a jobb oldalon volt magasabb. A ritmustartás és a maximális frekvencia sem a jobb és a bal oldal, sem az erősebben és a kevésbé remegő oldal összehasonlításakor nem különbözött szignifikánsan egyik csoportban sem (20. táblázat), ezért az erősebben remegő oldal adatait elemeztük. Az ET betegek esetén nem volt szignifikáns különbség az intenciós tremorral is rendelkező és az intenciós tremor nélküli betegek között.

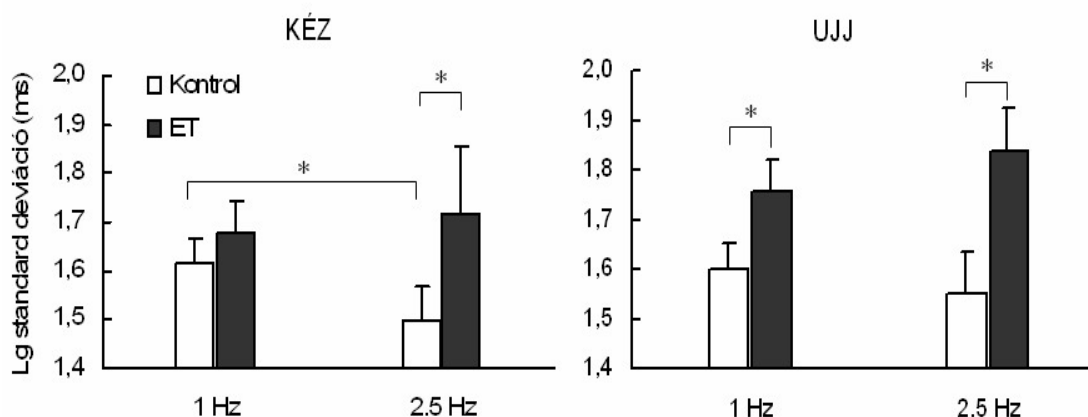
Kézmozgások

A külső stimulus által időzített pronáció-szupináció ritmustartásának varianciaanalízise szignifikáns CSOPORT hatást ($p < 0.005$), nem szignifikáns SEBESSÉG hatást és szignifikáns interakciót ($p = 0.018$) mutatott. Az 1 Hz-es, lassú szignál által irányított kézmozgás pontossága nem különbözött a két csoportban, míg a 2.5 Hz-es, gyors szignált követő mozgás szignifikánsan pontatlanabb volt az ET csoportban az egészségesekhez képest ($p = 0.013$).

20. táblázat. A kéz- és ujjmozgások variabilitása (ms) és maximális frekvenciája (Hz) a kontroll és az ET csoportban (átlag \pm SD).

Tesztek		Jobb kéz	Bal kéz	Erősebben remegő kéz	Kevésbé remegő kéz
Kontroll					
Kéz	lassú	47.20 \pm 18.51	47.34 \pm 18.18	44.26 \pm 17.46	50.59 \pm 18.56
	gyors	34.76 \pm 20.11	36.22 \pm 21.01	36.24 \pm 21.60	34.66 \pm 19.72
MF kéz		5.13 \pm 1.11	5.03 \pm 1.06	5.09 \pm 1.19	5.07 \pm 0.97
Ujj	lassú	43.37 \pm 19.77	42.76 \pm 15.63	42.98 \pm 17.55	43.29 \pm 18.08
	gyors	42.02 \pm 31.05	42.32 \pm 24.36	42.85 \pm 26.80	41.34 \pm 28.96
MF ujj		6.88 \pm 0.82	6.86 \pm 0.99	6.85 \pm 0.95	6.88 \pm 0.86
ET					
Kéz	lassú	59.03 \pm 25.54	54.41 \pm 28.26	51.97 \pm 22.01	60.71 \pm 30.52
	gyors	70.32 \pm 47.99	65.32 \pm 45.62	72.47 \pm 49.31	62.50 \pm 44.36
MF kéz		4.69 \pm 1.33	4.47 \pm 1.01	4.52 \pm 1.35	4.78 \pm 0.94
Ujj	lassú	58.21 \pm 25.24	63.29 \pm 27.23	59.88 \pm 26.50	61.12 \pm 25.76
	gyors	77.32 \pm 36.72	64.14 \pm 39.95	80.79 \pm 35.81	60.49 \pm 39.15
MF ujj		6.19 \pm 1.50	6.29 \pm 1.49	6.09 \pm 1.55	6.36 \pm 1.46

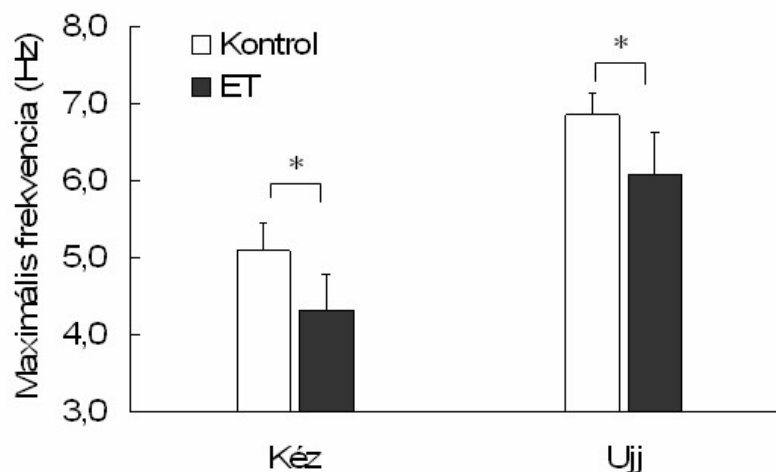
A kontrollcsoportban szignifikánsan pontosabb volt a gyors stimulusfrekvencia mellett végzett mozgás lassúhoz viszonyítva ($p=0.043$). Az ET csoportban a gyors mozgás ritmustartása pontatlanabb volt a lassúhoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns (20. ábra). Ezzel magyarázható a két tényező közötti szignifikáns interakció. A pronáció-szupináció maximális frekvenciája szignifikánsan alacsonyabb volt az ET csoportban ($p<0.005$) (20. ábra).



20. ábra. A kéz- és ujjmozgások késésének illetve sietésének logaritmikusan transzformált standard deviációja lassú (1 Hz) és gyors (2.5 Hz) stimulusfrekvencia mellett (Az oszlopok az átlagértékeket, a függőleges vonalak a 95%-os konfidencia intervallumokat jelzik, a csillagok a páronkénti szignifikanciát mutatják).

Ujjmozgások

Az ujjdobolás adatainak varianciaanalízise szignifikáns CSOPORT hatást ($p < 0.005$), nem szignifikáns SEBESSÉG hatást és szignifikáns interakciót mutatott a két tényező között ($p = 0.007$). Az ujjmozgások ritmustartása mindkét stimulusfrekvencia mellett szignifikánsan pontatlanabb volt az ET csoportban az egészségesekhez képest (lassú: $p = 0.046$, gyors: $p < 0.005$, 20. ábra). Az ET csoportban a gyors szignál mellett végzett ujjdobolás szignifikánsan pontatlanabb volt a lassúhoz képest ($p = 0.039$). A kontrolcsoportban a gyors frekvenciájú ujjdobolás pontosabb volt a lassúhoz viszonyítva, de a különbség nem szignifikáns. Az ujjdobolás maximális frekvenciája szignifikánsan magasabb volt a kontrolcsoportban az ET csoporthoz képest ($p = 0.047$, 21. ábra).



21. ábra. A kéz- és ujjmozgások maximális frekvenciája (Az oszlopok az átlagértékeket, a függőleges vonalak a 95%-os konfidencia intervallumokat jelzik, a csillagok a páronkénti szignifikanciát mutatják).

A tremorparaméterek és a ritmustartási adatok korrelációja

A ritmustartási tesztek és a tremorintenzitás, valamint a középfrekvencia értékei között gyenge korrelációt találtunk. Szintén nem korreláltak a maximális frekvencia és a ritmustartási tesztek eredményei. A különböző WHIGET stádiumú betegek értékeinek összehasonlításakor azt az eredményt kaptuk, hogy az I. és IV. csoport átlagos tremorintenzitása szignifikánsan különbözött ($p = 0.002$), míg a ritmustartási és maximális frekvencia tesztek eredményei nem különböztek az egyes stádiumokban.

Megbeszélés

Eredményeink azt igazolják, hogy az esszenciális tremoros betegek nem képesek gyors repetitív kéz- és ujjmozgásaikat külső szignállal szinkronizálni sem lassú, sem gyors stimulusfrekvencia mellett (Farkas és mtsai 2006c). Irodalmi adatok alapján a belső ritmusgenerátor két különböző működési módja feltételezhető: 2 Hz alatti repetitív mozgások esetén minden motoros esemény külön-külön szabályozott, míg 2 Hz feletti frekvenciánál a ritmus automatikus kontrollja lép működésbe. A mozgássebesség változásakor a két működési mód közötti váltás szükséges (Jancke és mtsai 1998, Kadota és mtsai 2004). A gyors és lassú mozgások kivitelezési képességének különbsége ismert neurodegeneratív betegségekből (Logigian és mtsai 1991, Hefter és mtsai 1987), de esszenciális tremorban még nem vizsgálták ezt a jelenséget. Kísérletünkben az egészséges személyek pontosabban végezték mind a pronáció-szupinációt, mind az ujjdobolást gyors stimulusfrekvencia mellett, mint lassú szignál esetén. Ezt magyarázhatjuk az egyes mozgások külön-külön szabályozásáról a programszerű szabályozásra való váltással. Az ET betegek pontatlanabban végezték a repetitív mozgásokat, és teljesítményük a kontroll csoporttal ellentétben nem javult, hanem tovább romlott gyors stimulusfrekvencia mellett. Ez nem magyarázható a mozgás kivitelezésének zavarával, mivel az ET csoportban ezen mozgások maximális frekvenciája jóval nagyobb volt, mint a gyors szignál frekvenciája (2.5 Hz), valamint a MF és a ritmustartási tesztek eredményei nem korreláltak egymással. Ezek alapján arra következtetünk, hogy esszenciális tremorban nemcsak a külső szignál által vezetett mozgások időzítése, hanem a lassú és gyors működési mód közötti váltás is károsodott.

Az ET csoportban nem találtunk különbséget a ritmustartási tesztek és a maximális frekvencia értékeiben sem a jobb és bal oldal, sem az erősebben és a kevésbé remegő oldal között. Ezek alapján ET-ban kétoldali cerebellaris működészavar valószínűsíthető. Ez összhangban van a funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményeivel (Louis és mtsai 2004, Wills és mtsai 1995).

Eredményeink azt mutatják, hogy nincs szoros összefüggés a ritmustartó képesség és a tremor intenzitása illetve középfrekvenciája között. Ez arra utal, hogy a repetitív mozgások időzítésének zavarát nem a mozgás és a tremor interferenciája okozza, hanem a centrális ritmusgenerátor károsodása. Valószínű továbbá, hogy a ritmustartás zavaráért felelős rendszer nem része a tremorgenerátor körnek. Ez alátámasztja azt az elképzelést, miszerint az ET nem monoszimptomás, hanem több különböző funkcionális rendszert érintő komplex betegség.

Valproát által okozott tremor és mozgászavar vizsgálata

Kérdésfelvetés

A valproát (VPA) világszerte az egyik leggyakrabban használt antiepileptikum (Perucca 2002). Az utóbbi időben a gyógyszer indikációja kiterjedt, hatásosnak találták a bipoláris betegségben (Gajwani és mtsai 2005) és primer fejfájások (Yoon és mtsai 2005) kezelésében is, ezért a valproáttal kezelt betegek száma folyamatosan nő. A tartós valproát kezelés egyik jól ismert mellékhatása a tremor: a gyógyszert szedő betegek 45%-ában észlelhető (Perucca 2002). Irodalmi közlések alapján a VPA által okozott tremornak két formája van: (1) az esszenciális tremorhoz hasonló forma, mely a felső végtagok szimmetrikus, 6-15 Hz-es, intencióra fokozódó poszturális tremora, melyet béta-blokkolók csökkentenek (Mattson és mtsai 1992, Karas és mtsai 1982, Hyman és mtsai 1979, Mehndiratta és mtsai 2005), valamint a (2) 4-7 Hz frekvenciájú nyugalmi jellegű tremor, melyhez gyakran társul rigor, bradykinesia vagy egyéb Parkinson-szindrómára utaló jel (Armon és mtsai 1996, Alvarez-Gomez és mtsai 1993, Ricard és mtsai 2005). A motoros tünetek lassan, fokozatosan alakulnak ki, ezért felismerésük késik, és kapcsolatukat a valproát szedéssel általában nem ismerik fel (Jamora és mtsai 2007).

A VPA által okozott motoros tünetek a gyógyszer elhagyását követően csak lassan javulnak, és súlyos esetekben tartósan fennmaradnak (Easterford és mtsai 2004). Emiatt a mellékhatások felismerése fontos, ugyanis a beteget más hatóanyagú gyógyszerre kell átállítani.

Bár az elmúlt évtizedekben számos új állatkísérletes tremor-modellt dolgoztak ki az emberi tremorok eredetének megfejtésére, ezek azonban különböző okok miatt korlátozott értékűek (Wilms és mtsai 1999). A gyógyszerek mellékhatásainak vizsgálata emberen egyenértékű a modellkísérletekkel. Saját témakörünk kutatásában elvárható, hogy a remegést okozó gyógyszereket szedő betegeken végzett vizsgálatok a tremorok pathomechanizmusának feltárását segítik.

Ebben a vizsgálatban valproátot monoterápiában szedő epilepsziás betegek tremorát és ritmustartási képességét mértük kvantitatív módszerekkel, akiknél fizikális neurológiai vizsgálattal nem tudtunk kimutatni mozgászavart.

A vizsgálatok célja olyan szubklinikus motoros eltérések keresése volt, melyek a gyógyszer-szedéssel összefüggésbe hozhatók, és korai felismerésük lehetővé teszi a kezelés változtatását.

Módszerek

A vizsgálatba 14 egészséges személyt és 15 valproátot monoterápiában szedő epilepsziás beteget vontunk be. A beválasztást az alábbi szempontok alapján végeztük:

1. A beteg idiopátiás generalizált epilepsziában szenved, és csak tónusos-klónusos rohamai vannak;
2. A rohamok száma évente kevesebb mint 3;
3. Kontrollált felszívódású VPA készítményt szed legalább 2 éve, és emellett nem szed rendszeresen semmilyen más gyógyszert;
4. A betegnek nincs semmiféle motoros panasza vagy tünete (pl. gyengeség, izomtónus zavar, tremor, járászavar, piramis jel stb);
5. Az utolsó roham legalább 2 hónappal a vizsgálatot megelőzően zajlott;
6. A vérszérum VPA szint a vizsgálatot megelőző 1 hónapon belül mérve nem haladja meg a 100 mg/l koncentrációt;
7. A mérést megelőző 2 éven belül készült koponya CT vagy MR vizsgálat negatív;
8. A Mini Mental State vizsgálat értéke nagyobb, mint 28 pont;
9. A rutin laboratóriumi eredmények, valamint a TSH, az ammónia és a B12 vitamin szintek normálisak.

A vizsgált csoportok klinikai jellemzőit a 21. táblázat mutatja. Az életkori átlagok nem különböznek szignifikánsan.

Valamennyi vizsgált személy jobbkezes volt. A mérést megelőző 24 órában nem fogyasztottak alkoholt és kávé. A vizsgálatot a reggeli gyógyszerbevételt követően 2 órában belül elvégeztük.

21. táblázat. A vizsgálati csoportok klinikai jellemzői.

	Kontroll	VPA
A vizsgált személyek száma	14	15
Életkor (átlag \pm SD)	36.3 \pm 13.4	40.7 \pm 15.4
Tartomány	25-65	21-65
Nem (Nő/Férfi)	7/7	6/9
Epilepszia típusa	-	15 IGE
Átlagos napi dózis (mg)	-	900
Tartomány		(300-1500)
Szérum VPA szint (mg/l) (átlag \pm SD)		78.4 \pm 11.8
Tartomány		62-98
Kezelés időtartama (év) (átlag \pm SD)	-	5.2 \pm 4.6
Tartomány		2-13
Átlagos rohamfrekvencia (roham/év)	-	1
Tartomány		(0-3)

VPA:valproát, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia tónusos-klónusos rohamokkal

A CATSYS rendszerrel mértük a tremort nyugalmi és poszturális pozícióban mindkét kézen 32.8 s-ig, a ritmustartást a pronáció-szupináció és az ujjdobolás feladatokban 2.5 Hz stimulusfrekvencia mellett, továbbá ezen mozgások maximális frekvenciáját, és a reakcióidőt, a korábbiakban leírtak szerint.

Értékeljük a TI, KF, FD, HI jellemzőket, valamint a teljesítményspektrum 1-15 Hz közötti tartományában az 1 Hz széles frekvenciasávokra eső átlagos teljesítményeket.

Vizsgáltuk továbbá a pronáció-szupináció (PSz) és az ujjdobolás ritmusosságát 2.5 Hz stimulusfrekvencia mellett, és ezen mozgások maximális frekvenciáját (MF), valamint az egyszerű motoros reakcióidőt.

A statisztikai értékelést nem paraméteres tesztekkel végeztük, mivel a Kolmogorov-Smirnov teszt alapján az adataink nem normális eloszlást mutattak. A két csoport tremorparamétereit, az 1 Hz széles frekvenciasávokra eső teljesítményét, valamint ritmustartását és reakcióidejét Mann-Whitney tesztel hasonlítottuk össze. A csoportokon belül a tremorparaméterek különböző helyzetekben mért adatait Wilcoxon párosított tesztel értékeltük. A statisztikai elemzés nem mutatott különbséget a jobb és bal kéz értékei között egyik csoportban sem, ezért csak a jobb oldalra vonatkozó adatokat mutatjuk be.

Eredmények

Tremorparaméterek

A remegésre vonatkozóan a két csoport átlagértékeit és a szórásokat a 22. táblázat mutatja.

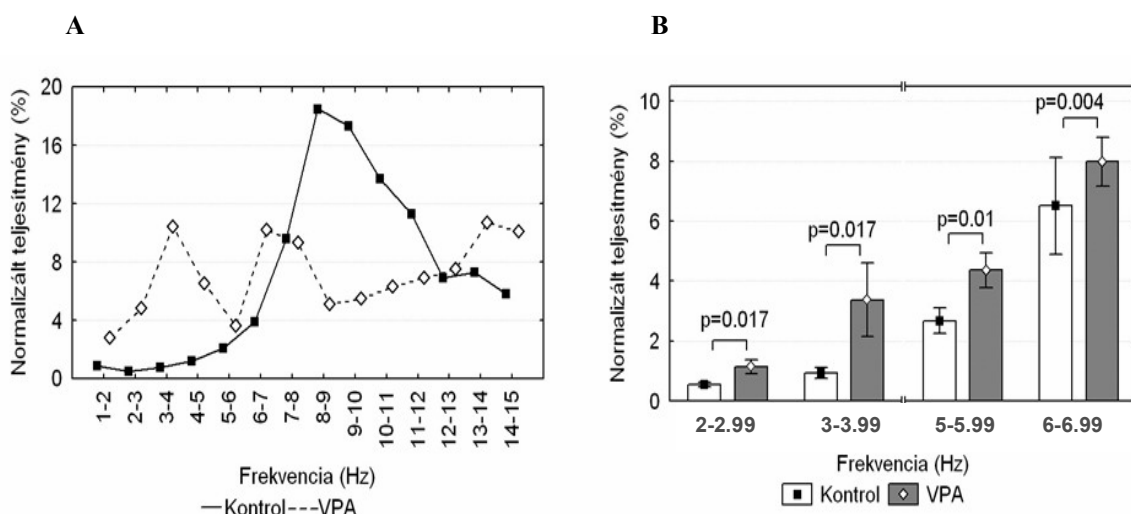
22. táblázat. A tremorparaméterek átlagértékei és szórásadatai a vizsgálati csoportokban.

Változó	Helyzet	Kontroll	Valproát
Tremor intenzitás (m/s^2)	Nyugalmi	0.08±0.04	0.09±0.06
	Poszturális	0.17±0.09 } *	0.21±0.08 } *
Középfrekvencia (Hz)	Nyugalmi	9.76±1.16	9.19±1.45
	Poszturális	8.23±1.50 } *	7.92±1.43 } *
Frekvencia diszperzió (Hz)	Nyugalmi	2.50±0.87	2.77±0.89
	Poszturális	3.33±0.71 } *	3.32±0.80 } *
Harmonikus index	Nyugalmi	0.92±0.03	0.91±0.04
	Poszturális	0.90±0.03 } *	0.91±0.03

* $p < 0.05$ (Wilcoxon párosított teszt)

A kontrol csoport adatai a normális populáció irodalmi adataival megegyeztek. Sem a nyugalmi, sem a poszturális helyzetben mért tremorintenzitás nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. Mindkét csoport esetén szignifikánsan magasabb intenzitást kaptunk poszturális helyzetben, mint a nyugalmban, ami a fizioiógias tremor jellemzője (Orsnes és mtsai 1998).

A VPA csoport átlagos KF értéke a fizioiógias tremor tartományába esett, de mindkét helyzetben alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest, bár a különbség nem volt szignifikáns. A KF mindkét csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt poszturális helyzetben a nyugalmi pozícióhoz viszonyítva.



22. ábra. **A.** Az 1 Hz széles frekvenciasávokra eső teljesítmény egy kontroll és egy VPA személy esetén. **B.** A kontroll és VPA csoport átlagos teljesítménye azokban a frekvenciasávokban, ahol szignifikáns eltérést kaptunk a két csoport között. A 7-15 Hz-es tartomány adatait nem tüntettük fel. (A függőleges vonalak a 95 %-os konfidencia intervallumot jelzik.)

A különböző frekvenciasávokra eső átlagos teljesítmények elemzésekor azt találtuk, hogy a VPA csoportban szignifikánsan magasabb teljesítmény jut a 2-2.99, 3-3.99 5-5.99 valamint a 6-6.99 Hz közötti sávokra. A többi tartományban nem találtunk eltérést (22. ábra).

A FD mindkét csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt poszturális pozícióban a nyugalmihoz képest, a csoportok között nem volt különbség.

A HI esetén szignifikáns különbséget kaptunk a poszturális és a nyugalmi pozíció között a kontrollcsoportban, míg a VPA csoportban nem volt különbség a két helyzet között. A két csoport értékei nem különböztek szignifikánsan egyik helyzetben sem.

A motoros teljesítmény vizsgálata

A kontroll és a VPA csoport mozgására vonatkozó adatokat részletezi a 23. és 24. táblázat.

A pronáció-szupináció és az ujjdobolás ritmustartása szignifikánsan pontatlanabb volt a VPA csoportban a kontrolcsoporthoz képest (23A ábra).

A kontroll csoportban mindössze egy-egy olyan személy volt, akinél a pronáció-szupináció ritmusosságának variabilitását jellemző idő meghaladta a csoportátlag $\pm 2SD$ értéket az PSz tesztben (13. sz. személy), illetve az ujjdobolás feladatban (12. sz. személy) (szürke árnyalatú cellák a 23. táblázatban). A VPA csoport tagjainak 73%-ában (11 beteg) a pronáció-szupináció variabilitását jellemző latencia érték hosszabb, mint a kontroll csoport értékének átlaga $\pm 2SD$. Az ujjdobolás tesztben a betegek 53%-ában találtunk hasonló eredményt (szürke árnyalatú cellák a 24. táblázatban).

A gyógyszeresedés időtartama és a ritmustartás pontossága között nem volt szignifikáns korreláció (pronáció-szupináció: $r^2 = 0.275$, $p = 0.267$, ujjdobolás: $r^2 = 0.071$, $p = 0.435$). Szintén nem találtunk korrelációt a gyógyszer szérumszintje és a tünetek súlyossága között pronáció-szupináció: $r^2 = 0.087$, $p = 0.428$; ujjdobolás: $r^2 = 0.0047$, $p = 0.562$).

23. táblázat. A kontroll csoport tagjainak motoros teljesítménye

Kontroll	PSz	Ujjdobolás	MF/PSz	MF/Ujjdobolás	Reakcióidő
1	19	15	7.1	6.9	259
2	25	16	5.7	7.5	273
3	30	19	5.1	7.3	220
4	19	35	6.1	6.8	283
5	36	36	5.2	7.2	228
6	28	23	5.6	7.5	259
7	27	50	7.5	7.5	224
8	25	32	6.0	6.8	194
9	27	33	6.9	6.9	233
10	21	32	5.4	7.5	206
11	22	33	6.1	5.4	219
12	45	56	4.7	7.5	240
13	50	13	4.4	7.1	236
14	17	40	6.6	7.5	239
Átlag \pm SD	27.93 \pm 9.7	30.93 \pm 12.8	5.89 \pm 0.9	7.1 \pm 0.6	236.64 \pm 24.9

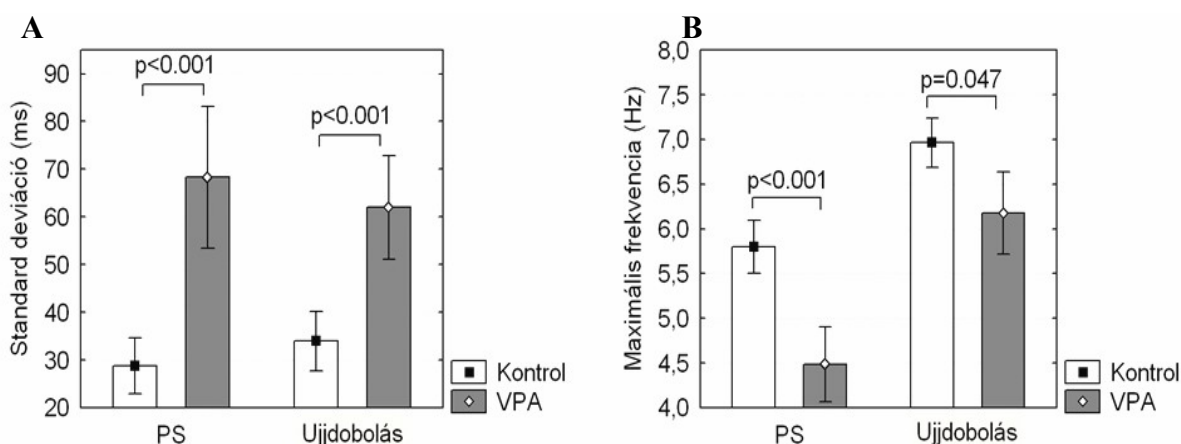
PS: pronáció-szupináció variabilitása (ms); Ujjdobolás: ujjdobolás variabilitása (ms); MF/PSz: pronáció-szupináció maximális frekvenciája (Hz); MF/ Ujjdobolás: ujjdobolás maximális frekvenciája (Hz), Reakcióidő (ms)

24. táblázat. A VPA csoport tagjainak motoros teljesítménye

VPA	PSz	Ujjdobolás	MF/PSz	MF/Ujjdobolás	Reakcióidő
1	68	32	3.8	7.5	226
2	109	50	4.9	7.5	247
3	33	71	6.7	7.5	208
4	105	73	5.9	6.2	188
5	97	45	6.2	7.5	229
6	23	46	6.7	5.6	225
7	139	101	3.7	4.8	228
8	82	54	4.8	4.6	206
9	108	65	4.7	6.0	286
10	22	54	4.6	6.4	239
11	47	54	5.2	6.4	208
12	96	102	2.6	3.8	317
13	68	87	3.2	5.3	208
14	55	75	4.3	7.5	206
15	71	120	3.0	6.2	258
Átlag±SD	74.87±34.6	68.60±24.8	4.69±1.3	6.19±1.2	231.93±34.0

PSz: pronáció-szupináció variabilitása (ms); Ujjdobolás: ujjdobolás variabilitása (ms); MF/PSz: pronáció-szupináció maximális frekvenciája (Hz); MF/ Ujjdobolás: ujjdobolás maximális frekvenciája (Hz), Reakcióidő (ms)

A ritmusos mozgások maximális frekvenciája mindkét mozgásfeladatban szignifikánsan alacsonyabb volt a VPA csoportban az egészségesekhez viszonyítva (23B ábra, 25. táblázat). Az egyéni értékek mindkét mozgásfeladatban 5-5 betegnél voltak alacsonyabbak, mint az egészséges csoportátlag-2SD. A kontroll csoportban csak egy személy egyéni adata tért el a maximális ujjdobolás feladatban (szürkével árnyalt cellák a 23 és 24. táblázatban).



23. ábra. A ritmustartás variabilitása (A) és a maximális frekvencia teszt (B) eredményei a kontroll és a VPA csoportokban (Az oszlopok az átlagértékeket, a függőleges vonalak a 95 %-os konfidencia intervallumot jelzik.)

25. táblázat. A ritmustartási tesztek eredményei a vizsgálati csoportokban.

	Kontroll	VPA
Pronáció-szupináció		
Standard deviáció (ms)	27.93±9.7*	74.87±34.6*
Maximális frekvencia (Hz)	5.89±0.9§	4.69±1.3§
Ujjdobolás		
Standard deviáció (ms)	30.93±12.8#	68.60±24.8#
Maximális frekvencia (Hz)	7.1±0.6†	6.19±1.2†

*, §, #, †: a páronkénti összehasonlításban szignifikáns különbség, $p < 0.05$

A gyógyszeresedés időtartama nem befolyásolta a maximális frekvencia értékeit egyik feladatban sem (MF/PSz: $r^2 = 0.001$, $p = 0.506$, MF/Ujjdobolás: $r^2 = 0.053$, $p = 0.366$).

Az egyszerű motoros reakcióidő mindkét csoportban egyforma volt (kontroll: 238 ± 26.44 ms, VPA: 235.93 ± 26.48 ms).

Megbeszélés

Bemutatott anyagunk az első olyan kvantitatív analízis, amely tartós valproát kezelés által okozott mozgászavart dokumentál (Farkas és mtsai 2006d). Tartósan VPA-t szedő betegek ritmusos ujj- és kézmozgásainak romlása eszközös vizsgálattal kimutatható, annak ellenére, hogy a fizikális neurológiai vizsgálat motoros károsodást nem jelez. A mozgásteljesítmény romlása nem csak a csoportátlagok eltérésében mutatkozik meg; a kezelt csoport tagjainak individuális értékei 70%-ban a normális tartományon kívül esnek (átlag \pm 2 SD).

A ritmusos mozgások pontatlansága nem magyarázható a gyógyszeres kezelés által okozott szedációval vagy a figyelem zavarával, mert a kontrol és a kezelt csoport reakcióideje egyforma volt

Bár a VPA csoport tremorintenzitása és középfrekvenciája a fiziológiás tartományba esett (ez a kiválasztási kritériumok alapján elvárható), a teljesítményspektrum részletes elemzése szignifikáns teljesítménymelkedést mutatott a 2-7 Hz közötti tartományban. Ismert, hogy 5 Hz alatti tremor általában a cerebellaris kapcsolatokat érintő károsodások esetén fordul elő (Deuschl és Bergman 2002, Alusi és mtsai 2001), míg az 5-7 Hz közötti tremor a basalis ganglionok működészavarára utal. Ezek alapján feltételezhetjük,

hogy a tartós VPA terápia legalább két rendszer, a cerebellaris és a basalis ganglion kör befolyásolásával okozhat tremort. Ezt alátámasztja az a klinikai megfigyelés is, miszerint a VPA tremorban poszturális és intenciós, valamint nyugalmi komponens is megjelenhet.

A VPA csoport frekvenciadiszperzió értéke nem különbözött az egészségesek adataitól. Ez meglepő, mivel korábbi vizsgálataink során ET és PT betegeknél akkor is csökkent FD-t találtunk, ha a tremorintenzitás normális volt. Ez arra utal, hogy míg ET és PT esetén a patológiás oszcillátorok elnyomják a fiziológiás tremorgenerátorok működését, addig a VPA a fiziológiás tremorkomponensek megszüntetése nélkül okoz alacsony frekvenciájú tremort.

A harmonikus index, ami nagyon érzékeny jelzője az oszcilláció szabályosságának, egészségesekben poszturális helyzetben alacsonyabb volt a nyugalmi pozícióhoz képest. A VPA csoportban ez a helyzetváltozásra bekövetkező csökkenés hiányzott. Ez magyarázható azzal, hogy a VPA által okozott tremor, amely a centrális komponensek megváltozása miatt alakul ki, kevésbé befolyásolható a perifériás hatásokon keresztül.

A ritmusos kéz- és ujjmozgások pontossága szignifikánsan rosszabb volt a VPA csoportban az egészségesekhez képest. Ismert, hogy cerebellaris károsodás megnöveli az ritmusos mozgások időbeli változékonyságát (Shimoyama és mtsai 1990). Hasonló jelenséget Parkinson-kóros betegeknél is leírtak (O'Boyle és mtsai 1996), ami igazolja a régi tételt, hogy a basalis ganglionok is részt vesznek a finom mozgások szervezésében és időzítésének szabályozásában (Harrington és mtsai 1998). Ezekből az adatokból arra következtethetünk, hogy a VPA csoportban talált ritmustartási zavar a cerebellum és a basalis ganglionok együttes működészavarára vezethető vissza.

Eredményeink azt igazolják, hogy a valproáttal kezelt betegek jelentős részénél a ritmusos mozgások zavara már akkor kialakul, amikor a tremor intenzitása még nem kóros. Ez fontos klinikai adat, mivel ez alapján a ritmustartás vizsgálatával a gyógyszeres kezelés motoros mellékhatását már nagyon korai stádiumban felismerhetjük. Az is valószínű, hogy kvantitatív módszerekkel nagyobb gyakorisággal lehetne a VPA által okozott mozgászavart kimutatni, mint ahogy azt a jelenlegi klinikai gyakorlatban látjuk.

Sem a gyógyszeresedés időtartama sem a VPA szérumszint nem korrelált a mozgás- ill. a tremor jellemzőinek romlásával. Ez arra utal, hogy a tünetek kialakulását egyéni predispozíciós tényezők befolyásolják, azonban ezek természete még nem tisztázott.

A betegek követése nem tartozott a jelen vizsgálat célkitűzései közé, azonban egy beteget, akinek valamennyi tesztben kóros eredményei voltak (12. beteg, 24. táblázat) 3 hónap múlva kontrol vizsgálatra hívtunk vissza. A beteg a mozgásteljesítmény romlásáról számolt be és klinikailag is egyértelmű tremor jelentkezett. A kvantitatív vizsgálat a paraméterek további romlását bizonyította. A VPA kezelést más antiepileptikumra cseréltük, ezt követően a fél év múlva végzett kontroll vizsgálat javulást igazolt, bár az eredmények továbbra is elmaradtak az egészségesek adataitól.

Farmakológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy a VPA jelentősen fokozza a GABA-erg transzmissziót a basalis ganglionokban és a cerebellumban (Loscher 1989, 1999). A GABA transzporter és a GABA(A) receptor alfa1 alegységének hiánya tremort és ataxiát okoz a cerebellaris Purkinje-sejtek működészavara miatt (Chiu és mtsai 2005, Kralic és mtsai 2005). Klinikai vizsgálatunk adatai alapján lehetséges, hogy a VPA a basalis ganglionok és a cerebellum GABA rendszerén keresztül fejti ki mozgászavart okozó hatását.

A vizsgálati protokollunk egyik hátránya az volt, hogy a leghatékonyabb vizsgálati elrendezést, azaz a hatóanyag adása - elvonása – visszaadása, természetesen nem lehetett alkalmazni, hiszen a gyógyszer elvonása epilepsziás rohamot provokált volna. A másik nehézség az, hogy bár a VPA elhagyását követően a tünetek javulnak, a változás akár hónapokig is eltarthat.

Felmerülhet a kérdés, hogy az epilepsziás betegek a gyógyszerhatástól függetlenül, a lezajlott rohamok miatt elszenvedhetnek agykárosodást, melyek a mozgató rendszert érintik. Erre a kontroll csoport mellett egy másféle hatóanyagú gyógyszert szedő betegcsoport vizsgálatával lehetne választ adni. Ismert azonban, hogy egyéb epilepszia ellenes gyógyszerek (pl. fenitoin, benzodiazepinek, carbamazepin, topiramat, gabapentin, lamotrigin) is okozhatnak tremort és ataxiát (Engel és Pedley 2007).

Vizsgálataink azt igazolják, hogy tartós valproát kezelés a mozgásteljesítmény romlását és tremort idéz elő. A kóros változások kvantitatív vizsgálmódszerekkel már a korai szakaszban kimutathatók. A betegek kvantitatív mozgásvizsgálata és követése lehetővé teszi a gyógyszeres kezelés módosítását még az irreverzibilis működészavar kialakulása előtt (Farkas és mtsai 2010).

Az eredmények összefoglalása

Az 1970-es években a számítógépes technika biológiai felhasználása az agyi elektromos tevékenység vizsgálatának új lehetőségeit nyitotta meg. Az EEG, mint az agykéreg működésének valós idejű szignálja, alkalmasnak bizonyult a központi idegrendszerben zajló élettani események, köztük a mozgással kapcsolatos agyi elektromos aktivitás változásainak elemzésére is. Bizonyítást nyert, hogy a mozgás elgondolása, tervezése, indítása és végrehajtása egyaránt az EEG nyugalmi ritmusának megváltozásához vezet.

A Parkinson-betegség tüneteit a mozgás tervezésével, indításával és végrehajtásával kapcsolatos cortico-subcorticalis szerkezetek degeneratív károsodása okozza, ezért elvárható, hogy az agykéreg aktivitását jelző EEG változása alapján a mozgásszabályozás zavara megítélhető.

Magyarországon elsőként alkalmaztuk a mozgás során jelentkező béta deszinkronizáció (ERD) és szinkronizáció (ERS) mérésének módszereit a mozgásszabályozás zavarával járó állapotokban, elsősorban Parkinson-kórban és esszenciális tremorban. Ezt a munkacsoport által kifejlesztett matematikai jelfeldolgozó programok tették lehetővé.

Az ERD/ERS adatok értékelésében új eljárást vezettünk be. Megfigyeltük, hogy az eseményfüggő EEG változások az egyes betegekben eltérő latenciával jelennek meg, ezért az összesített átlag (grand average) módszer helyett a mozgásra legérzékenyebben változó, szűk béta frekvenciasávban mért, individuális teljesítmény minimum/maximum értékeit átlagoltuk. Ezt a módszert alkalmazva a Parkinson-kór klinikai tüneteinek aszimmetriájával összefüggő specifikus eltéréseket mutattunk ki, egyben elkerültük és korrigáltuk más laboratóriumok adatelemzésének hibáit.

A vizsgálatok tervezésében felhasználtuk azt a hipotézist, hogy a Parkinson-betegség ismert tünettani/klinikai alcsoportjaiban valószínűleg a kórképek pathomechanizmusa is eltérő. A korábbi vizsgálatok és saját eredményeink értelmezésében az eltérések azzal magyarázhatók, hogy a betegek beválasztásában nem vették figyelembe a Parkinson-kór eltérő fenotípusait.

Féloldali tremor-domináns klinikai altípusba sorolt Parkinson-kóros betegek vizsgálatával felhívtuk a figyelmet arra, hogy a kórképre jellemző neurofiziológiai eltérések csak homogén klinikai betegcsoportokból származó adatok elemzésével tárhatók fel.

Kimutattuk, hogy a mozgást követő béta szinkronizáció (PMBS) csökkenése tremor-domináns Parkinson-kórban összefügg a tremor oldaltúlsúlyával.

Eredményeink igazolták, hogy Parkinson-kórban a mozgató kéregterületek működészavara nem elsődleges, hanem a subcortico-corticalis kapcsolatok károsodásának következménye.

Vizsgálatainkból arra következtettünk, hogy Parkinson-kórban a PMBS-t létrehozó neuronális hálózatok és a tremorgenerátor rendszerek kapcsolatban állnak egymással.

Esszenciális tremorban a mozgással összefüggő béta frekvenciájú EEG változásokat mi vizsgáltuk először. Kimutattuk, hogy ezekben a betegekben normális a PMBS teljesítménye, a PMBS-t létrehozó neuronkör tehát nem lehet része az ET generátorrendszerének.

Elsőként írtuk le, hogy ET-ban a súlyosabban érintett felső végtaggal ellentétes oldalon megnyúlik a PMBS latenciája, feltehetőleg a párhuzamosan zajló akaratlagos mozgásprogram és a tremor interferenciája miatt.

Bár a PMBS vizsgálata elsősorban a mozgásszabályozás élettani hátterének megismerésére szolgál, a korábbi és a jelen vizsgálatok eredményei alapján alkalmas lehet a PT és ET elkülönítésére a klinikailag kétséges esetekben.

A tremor amplitúdó mérésén alapuló vizsgálatunkban elsőként bizonyítottuk azt a klinikai megfigyelést, hogy Parkinson-kórban az egyik oldali kéz akaratlagos mozgása gátolja a másik oldali kéz tremorát. Igazoltuk továbbá, hogy ET-ban az egyik oldali felső végtag akaratlagos mozgása nagy intra- és interindividuális variabilitással befolyásolja az ellenkező oldali remegést. Az eredmények arra utalnak, hogy az akaratlagos mozgásszabályozás motoros kóron áthaladó transcallosalis neuronkörei a Parkinson-kórban kialakuló tremor generálásában nagyobb szerepet játszanak, mint ET-ban.

Komplex tremorometriás vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy alacsony középfrekvencia és szűk frekvencia diszperzió kóros tremorra utal még akkor is, ha a tremor intenzitása a fiziológiás tartományban van.

A klinikai gyakorlat számára fontos észlelésünk, hogy a tremorok elkülönítő kórismézéséhez a méréseket mindkét oldalon el kell végezni, mert a frekvenciafüggő paraméterek szimmetriája esszenciális tremorra, a szignifikáns aszimmetria Parkinson-tremorra utal. Ez a jellegzetesség akkor is fennáll, ha a tremor klinikailag nem észlelhető.

Bizonyítottuk, hogy a betegcsoportok statisztikai elemzésénél az adatokat a kevésbé, illetve az erősebben érintett oldal szerinti felosztásban kell kezelni, mert a jobb/bal csoportosítás a szignifikáns különbségeket elfedi.

Elsőként igazoltuk, hogy ET-ban, a Parkinson-kórhoz hasonlóan, jelentősen romlik a ritmustartó képesség és a ritmusos mozgások kivitelezése pontossága. Ez a megfigyelés erősíti a cerebellum kóros működésének lehetséges szerepét az ET pathogenezisében.

Elsőként igazoltuk kvantitatív módszerekkel, hogy a valproát tremort és a ritmusos mozgások zavarát okozza. Eredményeink szerint a valproáttal kezelt betegek jelentős részénél a ritmustartás zavara már akkor kialakul, amikor a tremor erőssége még nem kóros. Mivel a valproát elsősorban GABA-erg támadáspontú antiepileptikum, lehetséges, hogy mozgászavart okozó hatását a basalis ganglionok és a cerebellum GABA-rendszerén keresztül fejt ki.

Az eredmények gyakorlati hasznosítása

A klinikai tremor- és mozgásvizsgálatok elsődleges pragmatikus célja az alapbetegség felismerésének segítése, a differenciáldiagnózis támogatása, amely meghatározza a kezelést. Fontos szempont továbbá a kezelés hatékonyságának megítélése, melyre a motoros tünetek paramétereinek objektív meghatározása a kezelés előtt és után lehetőséget nyújt.

Klinikai kutatásaink eredményeit felhasználva, a mozgászavarok diagnózisának és kezelésének támogatására 2003 szeptemberében a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján megindítottuk, az országban azóta is egyedüli, speciális Tremorometria Szakrendelést. Méréseinket teljes körű anamnesztikus és epidemiológiai adatfelvétel, és szükség esetén egyéb vizsgálatok (pl. kognitív tesztek, EEG) egészítik ki. Az elmúlt években közel 2000 beteget vizsgáltunk meg neurológus, háziorvos, gyermekgyógyász és pszichiáter kollégák beutalása alapján.

A mérések tudományos célja a mozgászavarral járó állapotok pathomechanizmusának megismerése, mely segítheti a hatékony gyógymódok megtalálását.

A tremor az egyik legnehezebben befolyásolható mozgászavar. Egyelőre nincsenek olyan készítmények sem a Parkinson-, sem az esszenciális tremor csökkentésére, amelyek tartós, kielégítő hatást fejtenének ki. Ennek egyik oka feltehetően a generátor-rendszerek és a biokémiai támadáspontok hiányos ismerete, annak ellenére, hogy az

invazív eljárások határozottan kijelölték a tremor kulcs-szerkezeteit. Egyedül a tremor és a mozgászavar elemzése alapján, természetesen csak fenntartással lehet következtetni a centrális folyamatokra. A mozgató rendszerek összetettsége és más, többek között kognitív működésekkel tapasztalt átfedései miatt az egyéb motoros, illetve nem-motoros képességekre vonatkozó klinikai vizsgálatok a társuló jelenség értékelésével jobb megközelítésre adnak lehetőséget.

Ahogy azt saját eredményeink is igazolták, a humán klinikai vizsgálatok sikerének egyik alapvető, gyakran figyelmen kívül hagyott, szempontja a homogén betegcsoportok kiválasztása. A laboratóriumunkban megforduló nagyszámú beteg lehetővé teszi számunkra ennek betartását.

A pathomechanizmus tisztázásának nehézsége egyrészt azzal magyarázható, hogy az emberivel analóg tremor nem idézhető elő kísérleti állatokon. Másrészt, a vizsgáló módszereink felbontó képessége elégtelen a neuronhálózatok kóros működésének leképezéséhez. Tisztázatlan továbbá a viselkedéssel, hangulattal és intellektuális teljesítmények romlásával kapcsolatos tünetek összefüggése a mozgásszabályozás zavarával járó degeneratív betegségekből, annak ellenére, hogy leírásuk gazdag, és mérésük módszerei a kezünkben vannak.

A klinikai kutatási és diagnosztikai céllal végzett nem-invazív vizsgálatok segítségével a mérhető fizikai jelenségek alapján osztályozhatók az idegrendszeri eredetű mozgászavarok. A mérések eredményei alapján, és a klinikai tünetek elemzésének módszerével megközelíthető a működészavarok pathomechanizmusa, és kidolgozhatók azok a kontroll rendszerek, melyek elsődleges gyakorlati haszna a hatásos gyógyszeres és/vagy műtéti kezelés kiválasztása.

Hivatkozások

1. Adrian ED, Matthews BHC. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes of man. *Brain* 1934;57:355-384.
2. Agostino R, Berardelli A, Curra A, Accornero N, Manfredi M. Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:418-421.
3. Aguilar D, Sigford KE, Soontarapornchai K, Nguyen DV, Adams PE, Yuhas JM, Tassone F, Hagerman PJ, Hagerman RJ. A quantitative assessment of tremor and ataxia in FMR1 premutation carriers using CATSYS. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:629-635.
4. Alberts WW. A simple view of parkinsonian tremor: electrical stimulation of cortex adjacent to the rolandic fissure in awake man. *Brain Res* 1972;44:357-369.
5. Alegre M, Labarga A, Gurtubay IG, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. Beta EEG changes during passive movements: sensory afferences contribute to the beta event-related desynchronization in humans. *Neurosci Lett* 2002;331:29-32.
6. Alegre M, Labarga A, Gurtubay IG, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. Movement-related changes in cortical oscillatory activity in ballistic, sustained and negative movements. *Exp Brain Res* 2003;148:17-25.
7. Alegre M, de Gurtubay IG, Labarga A, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. Alpha and beta oscillatory activity during a sequence of two movements. *Clin Neurophysiol* 2004;115:124-130.
8. Alegre M, Alvarez-Gerriko I, Valencia M, Iriarte J, Artieda J. Oscillatory changes related to the forced termination of a movement. *Clin Neurophysiol* 2008;119:290-300.
9. Alexander GE, DeLong MR. Organization of supraspinal motor systems. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds): *Diseases of the nervous system*. WB. Saunders Comp London 1986; pp.:352-369.
10. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-146.
11. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-271.
12. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124:720-730.
13. Alvarez-Gomez MJ, Vaamonde J, Narbona J, Barao M, Barona P, Brannan T, Gudin M, Ibanez R. Parkinsonian syndrome in childhood after sodium valproate administration. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:451-455.
14. Andrew C, Pfurtscheller G. Lack of bilateral coherence of post-movement central beta oscillations in the human electroencephalogram. *Neurosci Lett* 1999;273:89-92.
15. Anonymous. Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. American Electrophysiologic Society. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:111-113.

16. Antonini A, Moeller JR, Nakamura T, Spetsieris P, Dhawan V, Eidelberg D. The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:803-810.
17. Arányi Z, Mathis J, Hess CW, Rosler KM. Task-dependent facilitation of motor evoked potentials during dynamic and steady muscle contractions. *Muscle Nerve* 1998;21:1309-1316.
18. Arblaster LA, Lakie M, Walsh EG. Human physiological tremor: a bilateral study. *J Physiol* 1990;429:132.
19. Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, Paul RG. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996;47:626-635.
20. Askenasy JJ, Yahr MD. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:749-753.
21. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:868-873.
22. Bain P, Brin M, Deuschl G, Elble R, Jankovic J, Findley L, Koller WC, Pahwa R. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000;54(Suppl 4):S7.
23. Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage* 1999;10:682-694.
24. Batini C, Benedetti F, Buisseret-Delmas C, Montarolo PG, Strata P. Metabolic activity of intracerebellar nuclei in the rat: effects of inferior olive inactivation. *Exp Brain Res* 1984;54:259-265.
25. Bell IR, Amend D, Kaszniak AW, Schwartz GE, Peterson JM, Stini WA, Miller JW, Selhub J. Trait shyness in the elderly: evidence for an association with Parkinson's disease in family members and biochemical correlates. *J Ger Psychiatry Neurol* 1995;8:16-22.
26. Berger H. Das Elektroenkephalogramm des Menschen. Kommentierter Reprint des Ersdr. aus dem Jahre 1938, Halle, Frankfurt am Main: pmi-Verl., 1991.
27. Bergman H., Wichmann T., Karmon B., DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-520.
28. Bernatzky G, Bernatzky P, Hesse HP, Staffen W, Ladurner G. Stimulating music increases motor coordination in patients afflicted with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett*. 2004;361:4-8.
29. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3:1301-1306.
30. Beuter A, Edwards R. Using frequency domain characteristics to discriminate physiologic and parkinsonian tremors. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:484-494.
31. Bokor M. A mozgászavarok epidemiológiája. In: Takáts A ed. Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok. Budapest: Melania Kiadó, 2001. pp. 59-72.

32. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
33. Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neurol Transm* 1996;103:455-490.
34. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003;110:517-536.
35. Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Rapid wrist movements in patients with essential tremor. The critical role of the second agonist burst. *Brain* 1994;117:39-47.
36. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ Jr, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, Delong MR. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neurol*. 2011;68:165.
37. Bucy PC. Special article. The neural mechanisms of athetosis and tremor. *Ann Surg* 1945;122:943.
38. Burkhard PR, Langston JW, Tetrad JW. Voluntarily simulated tremor in normal subjects. *Neurophysiol Clin* 2002;32:119-126.
39. Burne JA, Hayes MW, Fung VS, Yiannikas C, Boljevac D. The contribution of tremor studies to diagnosis of parkinsonian and essential tremor: a statistical evaluation. *J Clin Neurosci*. 2002;9:237-242.
40. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4546-4550.
41. Buzsáki G, Smith A, Berger S, Fisher LJ, Gage FH. Petit mal epilepsy and parkinsonian tremor: hypothesis of a common pacemaker. *Neuroscience* 1990;36:1-14.
42. Buzsáki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991;41:351-364.
43. Calzetti S, Baratti M, Gresty M, Findley L. Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:561-567.
44. Carta P, Flore C, Alinovi R, Ibba A, Tocco M, Aru G, Carta R, Girei M, Mutti A, Sanna FR. Neuroendocrine and neurobehavioral effects associated with exposure to low doses of mercury from habitual consumption of marine fish. *Med Lav* 2002;93:215-224.

45. Cassim F, Monaca C, Szurhaj W, Bourriez JL, Defebvre L, Derambure P, Guieu JD. Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex? *Neuroreport* 2001;12:3859-3863.
46. Castillo U, Bennett KM, Bonfiglioli C, Peppard RF. The reach-to grasp movement in Parkinson's disease before and after dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 2000;38:46-59.
47. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestation of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:958-961.
48. Chen R, Yaseen Z, Cohen LG, Hallett M. Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol* 1998;44:317-325.
49. Chen R, Kumar S, Garg RR, Lang AE. Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112:600-607.
50. Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89:1256-1264.
51. Chiu CS, Brickley S, Jensen K, Southwell A, Mckinney S, Cull-Candy S, Mody I, Lester HA. GABA transporter deficiency causes tremor, ataxia, nervousness, and increased GABA-induced tonic conductance in cerebellum. *J Neurosci* 2005;25:3234-3245.
52. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in essential tremor patients: prevalence, clinical correlates, and electrophysiological characteristics. *Arch Neurol* 2003;60:405-410.
53. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:97-103.
54. Critchley M. Observations on essential tremor (heredofamilial tremor). *Brain* 1949;72:113-139.
55. Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Sieracki JM, Wilson MT, Uematsu S, Lesser RP. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis: I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain* 1998;121:2271-2299.
56. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 2002;15:373-385.
57. D'Amato RJ, Zweig RM, Whitehouse PJ, Wenk GL, Singer HS, Mayeux R, Prince DL, Snyder SH. Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987;22:229-236.
58. Damen EJP, Freude G, Brunia CHM. The differential effects of extremity and movement side on the scalp distribution of the readiness potential (RP) and the stimulus preceding negativity (SPN). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;99:508-516.
59. Dana CL. Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. *Am J Med Sci* 1887; 94:386-389.

60. Danish Produkt Development Ltd. CATSYS 2000 User's Manual. Snekkersten, Denmark: Danish Produkt Development Ltd; 2000.
61. de la Fuente-Fernandez R, Kishore A, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ. Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization. *Behav Brain Res* 2000;112:63-68.
62. Deecke L, Scheid P, Kornhuber HH. Distribution of readiness potential, praemovement positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Exp Brain Res* 1969;7:158-168.
63. Derambure P, Defebvre L, Dujardin K, Bourriez JL, Jacquesson JM, Destee A, Guieu JD. Effect of aging on the spatio-temporal pattern of event-related desynchronization during voluntary movement. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993;89:197-203.
64. Despres C, Lamoureux D, Beuter A. Standardization of a neuromotor test battery: the CATSYS system. *Neurotoxicology* 2000;21:725-735.
65. Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:110-121.
66. Deuschl G, Bain P, Brin M, and an Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorders Society on tremor. *Mov Disord* 1998;13:2-23.
67. Deuschl G, Wilms H, Krack P, Würker M, Heiss WD. Function of the cerebellum in Parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor. *Ann Neurol* 1999;46:126-128.
68. Deuschl G, Wenzelburger R, Loffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000;123:1568-1580.
69. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Mov Disord* 2002;17(Suppl3):S41-48.
70. Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD, Destee A, Defebvre L. Effect of L-Dopa on the pattern of movement-related (de)synchronisation in advanced Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 2003a;33:203-212.
71. Devos D, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Reyns N, Touzet G, Blond S, Guieu JD, Derambure P, Destee A, Defebvre L. Subthalamic stimulation influences postmovement cortical somatosensory processing in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2003b;18:1884-1888.
72. Dhamala M, Pagnoni G, Wiesenfeld K, Zink CF, Martin M, Berns GS. Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *Neuroimage* 2003;20:918-26.
73. Dietz V, Hillesheimer W, Freund HJ. Correlation between tremor, voluntary contraction and firing pattern of motor units in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:927-937.
74. Easterford K, Clough P, Kellett M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004;62:1435-1437.

75. Edwards R, Beuter A. Indexes for identification of abnormal tremor using computer tremor evaluation systems. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:895-898.
76. Ehringer O, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr.* 1960;38:1236-1239.
77. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, hawan V, Spetsieris P, Chaly T, Robeson W, Dahl JR, Margouleff D. Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med* 1995;36:378-383.
78. Elble RJ. Physiologic and essential tremor. *Neurology* 1986;36:225-231.
79. Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:133-144.
80. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000a;54(S4):S2-6.
81. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000b;55:1547-1551.
82. Elble RJ, Randall JE. Mechanistic components of normal hand tremor. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978;44:72-82.
83. Elble RJ, Koller WC. Tremor. Baltimore MD. John Hopkins 1990.
84. Elble RJ, Higgins C, Hughes L. Essential tremor entrains rapid voluntary movements. *Exp Neurol* 1994a; 126:138-143.
85. Elble RJ, Higgins C, Leffler K, Hughes L. Factors influencing the amplitude and frequency of essential tremor. *Mov Disord* 1994b;9:589-596.
86. Engel Jr J, Pedley TA. Eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2007. pp. 1431–1747.
87. Farkas Zs, Csillik A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. *Complex tremor analysis in the diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease*. *Mov Disord* 2004;19:445.
88. Farkas Zs, Csillik A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. *Komplex tremorometria az esszenciális tremor és a Parkinson-kór elkülönítésében*. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2006a;59:45-55.
89. Farkas Zs, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A. *Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor* *Park Rel Disord* 2006b; 12:49-55.
90. Farkas Zs, Gulyás Sz, Molnár R, Szirmai I, Kamondi A. *Quantitative analysis of motor performace in epilepsy patients treated with valproate*. *Seizure* 2010;19:173-177.
91. Farkas Zs, Szirmai I, Kamondi A. *Impaired rhythm generation in essential tremor*. *Mov Disord* 2006c;21:1196-1199.
92. Feige B, Kristeva-Feige R, Rossi S, Pizzella V, Rossini PM. Neuromagnetic study of movement-related changes in rhythmic brain activity. *Brain Res* 1996;734:252-260.

93. Filippi MM, Oliveri M, Pasqualetti P, Cicinelli P, Traversa R, Vernieri F, Palmieri MG, Rossini PM. Effects of motor imagery on motor cortical output topography in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:55-61.
94. Findley LJ. Classification of tremors. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:122-132.
95. Findley LJ. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Neurology* 2000;54(S4):8-13.
96. Foerster F, Smeja M. Joint amplitude and frequency analysis of tremor activity. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39:11-19.
97. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:138-145.
98. Gajwani P, Forsthoff A, Muzina D, Amann B, Gao K, Elhaj O, Calabrese JR, Grunze H. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients. *Epilepsia* 2005;46:38-44.
99. Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998;510:249-259.
100. Goedert M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and alpha-synucleinopathies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1101-1118.
101. Gresty M, Buckwell D. Spectral analysis of tremor: understanding the results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:976-981.
102. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjansson K, Frigge ML, Karason A et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997;17:84-87.
103. Gulyás Sz, Pálvölgyi L, Farkas Zs, Kamondi A, Szirmai I. Post-movement beta synchronisation after saccades in controls and patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:210.
104. Gulyás Sz, Szirmai I, Kamondi A. Post-movement beta synchronisation after complex prosaccade task *Clin Neurophysiol* 2009;120:11-17.
105. Halliday DM, Conway BA, Farmer SF, Shahani U, Russell AJ, Rosenberg JR. Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor. *Lancet* 2000;355:1149-1153.
106. Harrington DL, Haaland KY, Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology* 1998;12:3-12.
107. Hayase N, Miyashita N, Endo K, Narabayashi H. Neuronal activity in GP and Vim of parkinsonian patients and clinical changes of tremor through surgical intervention. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;71:20-28.
108. Hefter H, Homberg V, Lange HW, Freund HJ. Impairment of rapid movement in Huntington's disease. *Brain* 1987;110:585-612.
109. Hellwig B, Haussler S, Lauk M, Guschlbauer B, Koster B, Kristeva-Feige R, Timmer J, Lucking CH. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2000;111:806-809.

110. Hellwig B, Haussler S, Schelter B, Lauk M, Guschlbauer B, Timmer J, Lücking CH. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet* 2001;357:519-523.
111. Hellwig B, Schelter B, Guschlbauer B, Timmer J, Lücking CH. Dynamic synchronization of central oscillators in essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1462-1467.
112. Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord* 1998;13:972-977.
113. Horányi B. A motorium idegrendszeri organisációjáról. Újabb megismerések a mozgás idegélettanában. *Orvosi Hetilap* 1957;98:453-459.
114. Hömberg V, Hefter H, Reiners K, Freund HJ. Differential effects of changes in mechanical properties on physiological and pathological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:568-579.
115. Hua SE, Lenz FA. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol* 2005;93:117-127.
116. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 1996;46:1150-1153.
117. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
118. Hullay J. Újabb szempontok a parkinsonos tremor sebészetben. *Ideggyógy Szle* 1955;8:1-5.
119. Hyman NM, Dennis PD, Sinclair KG. Tremor due to sodium valproate. *Neurology* 1979;29:1177-1180.
120. Ivry R. Cerebellar timing systems. *Int Rev Neurobiol* 1997;41:555-573.
121. Jahnsen H, Llinas R. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea pig thalamic neurones in vitro. *J Physiol (Lond)* 1984;349:227-247.
122. Jamora D, Lim S-H, Pan A, Tan L, Tan EK. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007;22:130-133.
123. Jancke L, Specht K, Mirzazade S, Loose R, Himmelbach M, Lutz K, Shah NJ. A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects. *Neurosci Lett* 1998;252:37-40.
124. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58:1611-1615.
125. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, Huber S, Koller W, Olanow C, Shoulson I. and the Parkinson Study Group. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990;40:1529-1534.
126. Jellinger KA, Paulus W. Clinico-pathological correlations in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(S1):86-88.

127. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease- is it possible to detect brain areas for specific symptoms? J Neural Transm Suppl 1999;56:1-29.
128. Jellinger KA. Lewy body-related α -synucleinopathy in the aged human brain. J Neural Transm 2004;111:1219-1235.
129. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, Brooks DJ. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorfine. Ann Neurol 1992;32:749-757.
130. Juhász Cs, Kamondi A, Szirmai I. Spectral EEG analysis following hemispheric stroke. Evidences of transhemispheric diaschisis. Acta Neurol Scand 1997;96:397-400.
131. Juncos JL, Lazarus JT, Graves-Allen E, Shubeck L, Rusin M, Novak G, Hamilton D, Rohr J, Sherman SL. New clinical findings in the fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS). Neurogenetics. 2011 Jan 29. DOI: 10.1007/s10048-010-0270-5.
132. Kadota H, Kudo K, Ohtsuki T. Time-series pattern changes related to movement rate in synchronized human tapping. Neurosci Lett 2004;370:97-101.
133. Kamondi A. Kommentár a „Kávé- és koffeinbevétel valamint a Parkinson-kór kockázatának kapcsolata” című közleményhez. JAMA-HU 2000;2:683-684.
134. Kamondi A. A tremorok felosztása és elkülönítése. In: Takáts A (ed). Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok. Budapest, Melánia Kiadó; 2001a:215-231.
135. Kamondi A. Neuropsychológiai változások pallidotomia után. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2001b. pp.:28-31.
136. Kamondi A. Kommentár „A dopamin-transzporter agyi képkalkotó vizsgálat alkalmazása a pramipexolnak versus a levodopának a Parkinson-kór progressziójára gyakorolt hatásai megítélésére,” című közleményhez. JAMA-HU 2002; 4:555-556.
137. Kamondi A. A thalamus elektrofiziológiája. In: Ertsey Cs, Kamondi A, Kovács T, Takáts A, Szirmai I, Vastagh I. (eds): Előadások összefoglalói. Magyar Ideg- és Elmegyógyászok Társasága 34. Kongresszusa 2003. pp.: 55-61.
138. Kamondi A, Szirmai I, Pálvölgyi L. Electrophysiological investigations in Parkinson's disease. Eur J Neur 1998;5:170.
139. Kamondi A, Palásti Á, Magyar A, Kézsmárki M, Pálvölgyi L, Szirmai I. Eseményfüggő deszinkronizáció Parkinson-kórban. Clin Neurosci/Ideggy Szle 1999;52:194-198.
140. Kamondi A, Pálvölgyi L, Szirmai I. Tremorok differenciáldiagnosztikája és elektrofiziológiai vizsgálata. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, 2000a. pp: 35-38.
141. Kamondi A, Tamás G, Takáts A, Pálvölgyi L, Szirmai I.: Event related EEG power changes and reaction time in Parkinson's disease. In: Ertsey Cs, Áfra J, Arányi Zs, Szirmai I., Takáts A.(eds):Előadások összefoglalói. Magyar Ideg- és Elmegyógyászok Társasága 33. Nagygyűlés, Budapest 2000b. pp:169-170.

142. Kamondi A, Tamás G, Takáts A, Pálvölgyi L, Pintér Z, Magyar A, Szirmai I. Event related EEG changes during cued movement in Parkinson's patients. *J Neurol Sci* 2001;187:22.
143. Kamondi A, Tamás G, Takáts A, Szirmai I. Az agykéreg működészavarának vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel tremor domináns Parkinson-kórban. *Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2002. pp:9-12.*
144. Kamondi A, Farkas Zs. A tremorometria szerepe a tremorok elkülönítésében. *Előadások összefoglalói. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2004. pp. 35-38.*
145. Kamondi A, Farkas Zs, Takáts A, Szirmai I. Alacsony intenzitású tremorok elkülönítése komplex tremorometriával. *Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája 2005. pp:58-62.*
146. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Valproate tremors. *Neurology* 1982;32:428-432.
147. Kempster PA, Gibb WR, Stren GM, Lees AJ. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:72-76.
148. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
149. Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, Sawamura Y, Saito H, Sasaki H, Tashiro K. Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor. *Neurology* 2000;55:114-116.
150. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann. Neurol.* 1994;35: 717-723.
151. Kovács N, Rausch P, Hernadi I, Kellenyi L, Nagy F. Tremorok elektrofiziológiai vizsgálata. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2001;54:238-242.
152. Kovács T, Farsang M, Vitaszil E, Barsi P, Györke T, Szirmai I, Kamondi A. *Levetiracetam reduces myoclonus in corticobasal degeneration: report of two cases. J Neur Trans* 2009;116:1631-1634.
153. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, O'Buckley TK, Wilkie ME, Matthews DB, Hamre K, Breese GR, Homanics GE, Morrow AL. Genetic essential tremor in γ -aminobutyric acid_A receptor $\alpha 1$ subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005;115:774-779.
154. Labyt E, Devos D, Bourriez JL, Cassim F, Destee A, Guieu JD, Defebvre L, Derambure P. Motor preparation is more impaired in Parkinson's disease when sensorimotor integration is involved. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2423-2433.
155. Labyt E, Szurhaj W, Bourriez JL, Cassim F, Defebvre L, Destee A, Derambure P. Influence of aging on cortical activity associated with a visuo-motor task. *Neurobiol Aging* 2004;25:817-827.

156. Labyt E, Cassim F, Devos D, Bourriez JL, Destee A, Guieu JD, Defebvre L, Derambure P. Abnormal cortical mechanisms in voluntary muscle relaxation in de novo parkinsonian patients. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:192-203.
157. Laihinien A., Alihanka J., Raitasuo S., Rinne UK. Sleep movements and associated autonomic nervous activities in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1987;76:64-68.
158. Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1036-1042.
159. Larsson T, Sjögren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand* 1960;36 (Suppl 144):1-176.
160. Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR. Jr, Mark MH, Golbe LI, Sage JJ, Johnson WG, Duvoisin RC. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994;44:499-506.
161. Lee CS, Schultzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implication for pathogenesis. *Neurology* 1995;45:435-439.
162. Lee RG, Stein RB. Resetting of tremor by mechanical perturbations: a comparison between essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1981;10:523-531.
163. Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain* 1994;117:531-543.
164. Liu J, Morel A, Wannier T, Rouiller EM. Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): a direct comparison between pre-SMA and SMA-proper in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 2002;443:71-85.
165. Logigian E, Heftler H, Reiners K, Freund HJ. Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1991;30:172-179.
166. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts WJ, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001;57:785-790.
167. Loscher W. Valproate enhances GABA turnover in the substantia nigra. *Brain Res* 1989;501:198-203.
168. Loscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999;58:31-59.
169. Lou JS, Jankovic L. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991;41:234-238.
170. Louis ED. Essential tremor. *Arch Neurol* 2000;57:1522-1524.
171. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-110.
172. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? Genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology* 1996;46:1200-1205.
173. Louis ED, Ottman R, Ford B, Pullman S, Martinez M, Fahn S, Hauser WA. The Washington Heights Essential Tremor Study: methodologic issues in essential tremor research. *Neuroepidemiology* 1997;16:124-133.

174. Louis ED, Ford B, Pullman S, Baron K. How normal is normal? Mild tremor in a multiethnic cohort of normal subjects. *Arch Neurol* 1998a;55:222-227.
175. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol* 1998b;55:1553-1559.
176. Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, Pullman SL, Yu Q. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:914-920.
177. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, Watner D, Chen J, Factor-Litvak P, Parides M. Elevation of blood β -carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002a;59:1940-1944.
178. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz E, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002b;59:1631-1633.
179. Louis ED, Marder K, Jurewicz EC, Watner D, Levy G, Meija-Santana H. Body mass index in essential tremor. *Arch Neurol* 2002c;59:1273-1277.
180. Louis ED, Fried LP, Fritzpatrick AL, Longstreth WT, Newman AB. Regional and racial differences in the prevalence of physician diagnosed essential tremor in the United States. *Mov Disord* 2003;18:1035-1040.
181. Louis ED, Shungu DC, Mao X, Chan S, Jurewicz EC. Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology. *Mov Disord* 2004;19:672-677.
182. Louis ED, Vonsattel JPG, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006;66:1756-1759.
183. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130: 3297-3307.
184. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:534-541.
185. Lozano AM, Lang AE, Hutchinson WD. Pallidotomy for tremor. *Mov Disord* 1998;13:107-110.
186. Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolati G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1993;338:114-140.
187. Lutzenberger W, Pulvermüller F, Birbaumer N. Words and pseudowords elicit distinct patterns of 30Hz EEG responses in humans. *Neurosci Lett* 1994;176:115-118.
188. Magnani G, Cursi M, Leocani L, Volonté MA, Locatelli T, Elia A, Comi G. Event-related desynchronization to contingent negative variation and self-paced movement paradigms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:653-660.
189. Mally J, Baranyi M, Vizi ES. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996;103:555-560.

190. Marder E, Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Current Biology* 2001;11: 986-996.
191. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-771.
192. McCullough JE, Dick R, Rutchik J. Chronic mercury exposure examined with a computer-based tremor system. *J Occup Environ Med* 2001;43:295-300.
193. McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 22-26.
194. McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:149-162.
195. Meck WH, Benson AM. Dissecting the brain's internal clock: how frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn* 2002;48:195-211.
196. Mehndiratta MM, Satyawani M, Gupta S, Khwaja GA. Clinical and surface EMG characteristics of valproate induced tremors. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005;45:177-182.
197. Micheloyannis S, Arvanitis S, Papanikolaou E, Stam CJ. Electronencephalographic signal analysis and desynchronisation effect caused by two differing mental arithmetic skills. *Clin Electroencephalogr* 1998;29:10-15.
198. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000:236-250.
199. Minent MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008;23:1602-1605.
200. Miyamoto M, Miyamoto T, Yokota N, Hirata K, Katayama S. Disappearance of rhythmic involuntary movements during sleep in a case of olivopontocerebellar atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:287-290.
201. Monakow KH, Akert K, Kunzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 1978;33:395-403.
202. Montgomery EB, Baker KB, Lyoins K, Koller WC. Motor initiation and execution in essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:511-515.
203. Morgan JC, Mehta SH, Sethi KD. Biomarkers in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:423-430.
204. Nadeau V, Lamoureux D, Beuter A, Charbonneau M, Tardif R. Neuromotor effects of acute ethanol inhalation exposure in humans: a preliminary study. *J Occup Health* 2003;45: 215-222.
205. Nagata K, Mizukami M, Araki G, Kawase T, Hirano M. Topographic electroencephalographic study of cerebral infarction using computed mapping of the EEG. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2:79-88.

206. Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H. Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Percept Mot Skills* 1978;46:63-75.
207. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996;16:2671-2683.
208. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-117
209. Netterstrom B, Guldager B, Heeboll J. Acute mercury intoxication examined with coordination ability and tremor. *Neurotoxicol Teratol* 1996;18:505-509.
210. Neuper C, Pfurtscheller G. Motor imagery and ERD. In: Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH ed. *Event-Related Desynchronization: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol.6. Revised ed. Elsevier, 1999. pp. 303-325.
211. Ni Z, Pinto AD, Lang AE, Chen R. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2010;68:816-824.
212. Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Fieuws S, Broens-Kaucsik E. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:1066-1075.
213. O'Boyle DJ, Freeman JS, Cody FW. The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain* 1996;119:51-70.
214. Ohara S, Ikeda A, Kunieda T, Yazawa S, Baba K, Nagamine T, Taki W, Hashimoto N, Mihara T, Shibasaki H. Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper. *Brain* 2000;123:1203-1215.
215. Orsnes GB, Sorensen PS. Evaluation of electronic equipment for quantitative registration of tremor. *Acta Neurol Scand* 1998;97:36-40.
216. O'Suilleabhain PE, Matsumoto JY. Time-frequency analysis of tremors. *Brain* 1998;121:2127-2134.
217. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, de Munain AL, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pea AS, de Silva R, Lees A, Martí-Massó JF, Pérez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004;44:595-600.
218. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994;117:235-243.
219. Park YG, Park HY, Lee CJ, Choi S, Jo S, Choi H, Kim YH, Shin HS, Llinas RR, Kim D. Ca(V)_{3.1} is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10731-10736.

220. Parker F, Tzourio N, Blond S, Petit H, Mazoyer B. Evidence for a common network of brain structures involved in parkinsonian tremor and voluntary repetitive movement. *Brain Res* 1992;584:11–17.
221. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.
222. Pfurtscheller G. Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981;51:253-264.
223. Pfurtscheller G. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Clin Neurophysiol* 1992;83:62-69.
224. Pfurtscheller G, Aranibar A. Event-related desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977;42:817-826.
225. Pfurtscheller G, Aranibar A. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1979;46:138-146.
226. Pfurtscheller G, Berghold A: Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989;72:250-258.
227. Pfurtscheller G, Neuper C. Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neurosci Lett* 1997;239:65-68.
228. Pfurtscheller G, Zalaudek K, Neuper C. Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998a;109:154-160.
229. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1842-1857.
230. Pfurtscheller G, Stancak A, Neuper C. Post-movement beta synchronisation. A correlate of an idling motor area? *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996;98:281-293.
231. Pfurtscheller G, Neuper C, Flotzinger D, Pergenzer M. EEG-based discrimination between imagination of right and left hand movement. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997a;103:642-651.
232. Pfurtscheller G, Stancak A Jr, Edlinger G. On the existence of different types of central beta rhythms below 30 Hz. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997b;102:316-325.
233. Pfurtscheller G, Pichler-Zalaudek K, Ortmayr B, Diez J, Reisecker F. Postmovement beta synchronization in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 1998b;15:243-250.
234. Pfurtscheller G, Woertz M, Müller G, Wriessnegger S, Pfurtscheller K. Contrasting behavior of beta event-related synchronization and somatosensory evoked potential after median nerve stimulation during finger manipulation in man. *Neurosci Lett* 2002;323:113-116.
235. Pfurtscheller G, Woertz M, Supp G, Lopes da Silva FH. Early onset of post-movement beta electroencephalogram synchronization in the supplementary motor area during self-paced finger movement in man. *Neurosci Lett* 2003;339:111-114.

236. Pinto AD, Lang AE, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003;60:1985-1987.
237. Poskanzer DC, Schwab RS. Cohort analysis of Parkinson's syndrome: evidence for a single etiology related to subclinical infection about 1920. *J Chronic Dis* 1963;16:961-973.
238. Putnam TJ. The operative treatment of diseases characterized by involuntary movements. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1940;21:666-696.
239. Raethjen J, Deuschl G. Tremor. *Curr Op Neurol* 2009;22:400-405.
240. Raethjen J, Pawlas F, Lindemann M, Wenzelburger R, Deuschl G. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. *Clin Neurophysiol* 2000a;111:1825-1837.
241. Raethjen J, Lindemann M, Schmaljohann H, Wenzelburger R, Pfister G, Deuschl G. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov Disord* 2000b;15:84-94.
242. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurkland ET. Essential tremor in Rochester, minnesota:a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:466-470.
243. Rajput AH, Hornykiewicz O, Deng Y. Increased noradrenalin levels in essential tremor brain. *Neurology* 2001;56:(Suppl3):A302.
244. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004;62:932-936.
245. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-876.
246. Reggia JA, Goodall S, Levitan S. Cortical map asymmetries in the context of transcallosal excitatory influences. *Neuroreport* 2001;12:1609-1614.
247. Restuccia D, Valeriani M, Barba C, Le Pera D, Bentivoglio A, Albanese A, Rubino M, Tonali P. Abnormal gating of somatosensory inputs in essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2003;114:120-129.
248. Ricard C, Martin K, Tournier M, Begaud B, Verdoux H. A case of Parkinsonian syndrome, cognitive impairment and hyperammonemia induced by divalproate sodium prescribed for bipolar disorder. *Encephale* 2005;31:98-101.
249. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989;26:47-50.
250. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:111-118.
251. Romeo S, Berardelli A, Pedace F, Inghilleri M, Giovannelli M, Manfredi M. Cortical excitability in patients with essential tremor. *Muscle Nerve* 1998;21:1304-1308.
252. Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, Cecchi L, Johnson PB, Malentacca A, Stanzione P, Urbano A. Abnormalities of short-latency somatosensory evoked

- potentials in parkinsonian patients. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1989;74:277-289.
253. Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1994;102:227-243.
 254. Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristic of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neurosci* 1994;60:537-550.
 255. Sántha K. Zum Problem des pallidären Tremors. *Arch f Psychiatr* 1940;111:190-199.
 256. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest* 2006;116:1744-1754.
 257. Schober T, Wenzel K, Feichtinger M, Schwingenschuh P, Strebel A, Krausz G, Pfurtscheller G. Restless legs syndrome: changes of induced electroencephalographic beta oscillations- an ERD/ERS study. *Sleep* 2004;27:147-150.
 258. Schwab RS, Cobb S. Simultaneous electromyograms and electroencephalograms in paralysis agitans. *J Neurophysiol* 1939;2:36-41.
 259. Schwartz M, Badarny S, Gofman S, Hocherman S. Visuomotor performance in patients with essential tremor. *Mov Disord* 1999;14:988-993.
 260. Semjen A. Execution-time updating of motor program for rapid serial output. *Percept Mot Skills* 1994;79:143-152.
 261. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol* 1990;47:681-684.
 262. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *Am J Neuroradio* 2008;29:151-153)
 263. Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M. Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res* 2003;148:176-185.
 264. Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J, Ivry RB. Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science* 2003;300:1437-1439.
 265. Stancak A. The electroencephalographic β synchronization following extension and flexion finger movements in humans. *Neurosci Lett* 2000;284:41-44.
 266. Stancak A, Pfurtscheller G. Desynchronization and recovery of beta rhythms during brisk and slow self-paced finger movements in man. *Neurosci Lett* 1995;196:21-24.
 267. Stancak A, Pfurtscheller G. Event-related desynchronization of central beta rhythms during brisk and slow self-paced finger movements of dominant and non-dominant hand. *Cogn Brain Res* 1996;4:171-183.
 268. Stancak A, Pfurtscheller G. Effects of handedness on movement-related changes of central beta rhythms. *Clin Neurophysiol* 1997;14:419-428.

269. Stancak A, Riml A, Pfurtscheller G. The effects of external load on movement-related changes of the sensorimotor EEG rhythms. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997;102:495-504.
270. Stancak A, Feige B, Lücking CH, Kristeva-Feige R. Oscillatory cortical activity and movement-related potentials in proximal and distal movements. *Clin Neurophysiol* 2000;111:636-650.
271. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 2006;137:1087–1106.
272. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001;124:2278-2286.
273. Sugihara I, Lang EJ, Llinás R. Serotonin modulation of inferior olivary oscillations and synchronicity: a multiple electrode study in the rat cerebellum. *Eur J Neurosci* 1995;7:521-534.
274. Szirmai I, Amrein I, Pálvölgyi L, Debreczeni R, Kamondi A. *Correlation between blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG during cognitive effort. Cog Brain Res* 2005;24:33-40.
275. Szirmai I, Juhász Cs, Kamondi A, Serek Gy.: *EEG mapping in the follow up of cerebrovascular lesions. In: Rother M., Zwiener U. (eds.): Quantitative EEG analysis- clinical utility and new methods. Universitatverlag, Jena, 1993. pp:42-45.*
276. Szirmai I, Kamondi A. *Kognitív zavarok vizsgálata EEG-vel. Clin Neurosci/ Ideggy Szle* 2011;64:14-23.
277. Szirmai I, Kamondi A, Pálvölgyi L, Takáts A. *Elektrofiziológiai vizsgálatok Parkinson-betegségben. In: A Parkinson-kór és kezelése. Ed.: Takáts A., Szirmai I. Goatic System, 1998a. pp.:11-25.*
278. Szirmai I, Kamondi A, Pálvölgyi L. *Effect of voluntary movement on event related EEG activity and resting tremor in Parkinson's disease. Mov Disord* 1998b;13:166.
279. Szirmai I, Kamondi A, Pálvölgyi L, Takáts A. *Reaction time, ERD and tremor inhibition analysis in Parkinson's disease. Parkinsonism Rel Disord* 1999;5:55.
280. Szirmai I, Tamás G, Takáts A, Pálvölgyi L, Kamondi A. *Az agykéreg működésének elektrofiziológiai vizsgálata a Parkinson-kór klinikai altípusaiban. Clin Neurosci/ Ideggy Szle* 2002;55:182-189.
281. Szirmai I, Amrein I, Debreczeni R, Pálvölgyi L, Kamondi A. *Changes of blood flow velocity in the middle cerebral artery and EEG parameters during cognitive effort. Eur J Neurol* 2004;11:284.
282. Szurhaj W, Derambure P, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Isnard J, Guieu JD, Mauguier F. Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol* 2003;114:107-119.
283. Takáts A, Kamondi A. *Kommentár „A Parkinson-kór kezelésének új és ígéretes lehetőségei” című közleményhez. JAMA-HU* 2001; 3:141-142.

284. Tamás G, Kamondi A, Takáts A, Pálvölgyi L, Szirmai I. Eseményfüggő béta synchronisatio vizsgálata Parkinson-kórban. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája, Budapest, 2001. pp:61-62.
285. Tamás G, Magyar A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Parkinson-tremor és esszenciális tremor elkülönítése elektrofiziológiai módszerekkel. Előadások összefoglalói, Magyar Tudományos Parkinson Társaság Nemzetközi Konferenciája. 2003a. pp:44-45.
286. Tamás G, Szirmai I, Pálvölgyi L, Takáts A, Kamondi A. Impairment of post-movement beta synchronization in Parkinson's disease is related to laterality of tremor. *Clin Neurophysiol* 2003b;114:614-623.
287. Tamás G, Feyér D, Magyar A, Szirmai I, Kamondi A. Influence of contralateral voluntary movement on Parkinson and essential tremor. *Muscle&Nerve* 2003c;28:51.
288. Tamás G, Feyér D, Magyar A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. A Parkinson-tremor és az esszenciális tremor elkülönítése elektrofiziológiai módszerrel. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2004a;57:257-264. Elnyerte az Ideggyógyászati Szemle „Legjobb közlemény 2004” díját.
289. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Contralateral voluntary hand movement inhibits human parkinsonian tremor and variably influences essential tremor. *Neurosci Lett* 2004b;357:187-190.
290. Tamás G, Magyar A, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Post-movement beta synchronization is reduced in Parkinson's disease and delayed in essential tremor. *Mov Disord* 2004c;19:60.
291. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Delayed beta synchronization after movement of the more affected hand in essential tremor. *Neurosci Lett* 2006a; 405:246-251.
292. Tamás G, Pálvölgyi L, Takáts A, Szirmai I, Kamondi A. Increased latency of beta sychronization after the movement of the more tremulous hand in essential tremor. *Eur J Neurol* 2006b; 13:206.
293. Tamás G, Folhoffer A, Muthuraman M, Raethjen J, SzalayF, Takáts A, Szirmai I, KamondiA. Post-movement beta synchronization in Wilson's disease. *Mov Disord* 2009; 24, S1
294. Tan EK, Lee SS, Fook-Chong S, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:993-997.
295. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, Aston DA, Tetrud JW, Welsh MD, Langston JW, Koller WC. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs. environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001;57:1389-1391
296. Tatsch K, Schwarz J, Mozley PD, Linke R, Pogarell O, Oertel WH, Fieber RS, Hahn K, Kung HF. Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [123I]IPT and single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997;24:415-421.
297. Theoret H, Haque J, Pascual-Leone A. Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. *Neurosci Lett* 2001;306:29-32.

298. Timmer J, Lauk M, Deuschl G. Quantitative analysis of tremor time series. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:461-468.
299. Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003;126:199-212.
300. Topka H, Mescheriakov S, Boose A, Kuntz R, Hertrich I, Seydel L, Dichgans J, Rothwell J. A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1999;122:1551-1562.
301. Toth C, Rajput M, Rajput AH. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:151-157.
302. Tyvaert L, Houdayer E, Devanne H, Bourriez JL, Derambure P, Monaca C. Cortical involvement in the sensory and motor symptoms of primary restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10:1090-1096.
303. Urushitani M, Inoue H, Kawamura K, Kageyama T, Fujisawa M, Nishinaka K, Uda F, Kameyama M. Disappearance of essential neck tremor after pontine base infarction. *No To Shinkei* 1996;48:753-756.
304. Vaillancourt DE, Newell KM. The dynamics of resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2000;111:2046-2056.
305. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304:1158-1160.
306. van Burik M, Knösche T, Edlinger G, Neuper C, Pfurtscheller G, Peters M. Post-movement beta oscillations studied with linear estimation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1998;106:195-198.
307. van Donkelaar P, Stein JF, Passingham RE, Miall RC. Temporary inactivation in the primate motor thalamus during visually triggered and internally generated limb movements. *J Neurophysiol* 2000;83:2780-2790.
308. Vitaszil E, Kamondi A, Csillik A, Velkey I, Szirmai I. *Asymptomatic cerebellar atrophy after acute enteroviral encephalitis. Devel Med Child Neurol* 2005;47:486-488.
309. Volkmann J, Joliot M, Mogilner A, Ioannides AA, Lado F, Fazzini E, Ribary U, Llinás R. Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology* 1996;46:1359-1370.
310. Walshe FMR. Observation o the nature of muscular rigidity of paralysis agitans, and on its relationship to tremor. *Brain* 1929;47:159-177.
311. Walter GW, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL. Contingent negative variation: An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964;203:380-384.
312. Warabi T, Noda H, Yanagisawa N, Tashiro K, Shindo R. Changes in sensorimotor function associated with the degree of bradykinesia of Parkinson's disease. *Brain* 1986;109:1209-1224.

313. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Muller J, Höggl B, Saletu M, Rungger G, Gasperi A, Willeit J, Poewe W. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol* 2005;4:815-820.
314. Weiss M. Rhythmic activity of spinal interneurons in harmaline-treated cats. A model for olivo-cerebellar influence at the spinal level. *J Neurol Sci* 1982;54:341-348.
315. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:521-530
316. Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Op Neurol* 2010;23:388-393.
317. Wider C, Vilarinho-Güell C, Jasinska-Myga B, Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Aasly JO, Gibson JM, Lynch T, Uitti RJ, Wszolek ZK, Farrer MJ, Ross OA. Association of the MAPT locus with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:483-486.
318. Wiklund L. Serotonergic innervation of the inferior olive and tremor generated in the olivocerebellar climbing fiber system. In: Trouillas P, Fuxe K, eds. *Serotonin, the cerebellum and ataxia*. New York: Raven Press, 1993;113-119.
319. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch Neurol* 1995;52:299-305.
320. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999;14:557-571.
321. Winograd S. On computing the Discrete Fourier Transform (algorithm/computational complexity) *Proc Nat Acad Sci USA* 1976;73:1005-1006.
322. Wyatt RH. A study of power spectra analysis of normal finger tremors. *IEEE Trans Biomed Eng* 1968;15:33-45.
323. Yoon MS, Savidou I, Diener HC, Limmroth V. Evidence-based medicine in migraine prevention. *Expert Rev Neurother* 2005;5:333-341.
324. Zehr EP. Neural control of rhythmic human movement: the common core hypothesis. *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:54-60.
325. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey Jr. RB, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner WJ. Practice parameter: Therapies for essential tremor. *Neurology* 2005;64:2008-2020.
326. Zeuner KE, Shoge RO, Goldstein SR, Dambrosia JM, Hallett M. Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor. *Neurology* 2003;61:548-550.
327. Zirh TA, Lenz FA, Reich SG, Dougherty PM. Patterns of bursting occurring in thalamic cells during parkinsonian tremor. *Neurosci* 1998;83:107-112.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetem fejezem ki Szirmai Imre Professzor Úrnak a kutatási téma kijelöléséért, a kutatómunka feltételeinek biztosításáért.

Köszönöm dr. Tamás Gertrúdnak, dr. Farkas Zsuzsannának és dr. Gulyás Szilviának kitartó és megbízható munkájukat, Pálvölgyi Lászlónak a számítógépes programok kidolgozását, és dr. Takáts Annamáriának a betegek kiválasztásában nyújtott segítségét.

Köszönet illeti Kézmárki Marianna és Buzáné Hanyecz Ágnes EEG asszisztenseket a betegvizsgálatok gondos elvégzéséért.

Köszönöm dr. Csillik Anitának, dr. Illiczky Sándornak és valamennyi klinikai kollégámnak, hogy lehetővé tették, hogy az oktatás és gyógyítás mellett időm jelentős részét klinikai kutatásokra fordítsam.

Köszönöm Bereczki Dániel Professzor Úrnak, hogy a Tremorometria Szakrendelés munkáját támogatja.